

Implication de l'immunité innée au-delà de la réponse à l'infection — L'athérosclérose : une maladie inflammatoire

Involvement of innate immunity beyond response to infection — Atherosclerosis: an inflammatory disease

H. Ait-Oufella · B. Guidet · Z. Mallat

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui un véritable problème de santé publique puisqu'elles constituent une des premières causes de mortalité dans le monde. Selon l'OMS, 7,2 millions de décès par an dans le monde sont liés à des cardiopathies ischémiques et 4,6 millions de décès à des accidents vasculaires cérébraux. L'athérosclérose est la principale étiologie des maladies cardiovasculaires. Elle provoque des pathologies chroniques comme l'angor d'effort ou la claudication à la marche et des maladies aiguës plus bruyantes et potentiellement mortelles comme l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.

Les travaux épidémiologiques et anatomopathologiques réalisés chez l'homme, associés aux études *in vitro*, à partir de cellules humaines, ont apporté la preuve que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des artères de gros et moyen calibre. Les modèles expérimentaux animaux, essentiellement murins, ont été très utiles et complémentaires pour disséquer les mécanismes physiopathologiques qui aboutissent à la formation de la plaque d'athérosclérose [1]. Ainsi, grâce à ces différents outils, il a été montré que la formation de la plaque d'athérosclérose comportait plusieurs étapes :

- l'activation de l'endothélium artériel par les LDL oxydés ;
- l'attraction puis la diapédèse des monocytes et des lymphocytes T circulants dans l'intima ;
- la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires ;

- la production de protéases matricielles ;
- enfin, l'induction d'apoptose des différents types cellulaires aboutissant à la formation d'un noyau lipidique nécrotique.

Activation endothéliale

L'infiltration et la rétention des lipoprotéines de basse densité (LDL) puis leur oxydation dans l'espace sous-endothélial activent les cellules endothéliales. Le site privilégié de cette activation correspond aux zones de bifurcation artérielles, là où les forces de cisaillement sont les plus faibles et les flux turbulents les plus importants. Ainsi, les facteurs chimiques et les facteurs physiques agissent de concert pour activer l'endothélium et initier la formation de la plaque.

Les cellules endothéliales, une fois activées, expriment plusieurs types de molécules d'adhérence leucocytaire et de chimiokines qui permettent aux cellules sanguines de rouler puis d'adhérer à la surface vasculaire. P-selectine, VCAM-1 et interleukine 8 (IL-8) sont les plus importantes à ce stade [2]. Ensuite, des chimiokines comme *monocyte chemokine protein* (MCP-1), produites par les cellules endothéliales et les cellules musculaires, stimulent la migration des cellules inflammatoires vers le sous-endothélium. L'importance et le rôle des protéines précédemment citées résultent d'études animales qui ont montré que leur blocage pharmacologique ou leur délétion génétique induisait une diminution significative de la taille des lésions d'athérosclérose.

Rôle des monocytes/macrophages

Le rôle fondamental des monocytes/macrophages dans le développement de la plaque d'athérosclérose est évoqué depuis longtemps, car les lésions athéroscléreuses sont très riches en macrophages, surtout aux stades précoces. Les études animales ont confirmé ce point : les souris déficientes

H. Ait-Oufella (✉) · B. Guidet · Z. Mallat
Inserm U970 Paris Cardiovascular Research Center,
Paris, France
e-mail : hafid.aitoufella@sat.aphp.fr

H. Ait-Oufella
Service de réanimation médicale,
hôpital Saint-Antoine,
184, rue du Faubourg Saint-Antoine,
F-75571 Paris cedex 12, France

en M-CSF, un facteur de croissance indispensable à la prolifération et/ou la maturation des monocytes circulants en macrophages, sont résistantes au développement de l'athérosclérose, malgré des taux de cholestérol circulant très élevés, suggérant le rôle majeur des macrophages dans le développement des lésions [3]. Les macrophages, via certains récepteurs « éboueurs » (SR-AI, SR-AII, CD36...), phagocytent des LDL oxydés, des phospholipides, des débris cellulaires et deviennent des cellules spumeuses. Ils entretiennent le processus inflammatoire en produisant des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-12 (qui activent les lymphocytes T CD4+ pathogènes) et participent à déstabiliser la plaque en sécrétant, entre autres, des radicaux libres oxygénés et des métalloprotéases matricielles.

Ces cellules inflammatoires jouent également un rôle central dans la vulnérabilité des plaques d'athérosclérose. Cette conclusion résulte des travaux anatomopathologiques réalisés notamment par l'équipe de Virmani (Fig. 1) qui ont comparé la composition des plaques coronaires rompues par rapport à celle de plaques stables prélevées sur des cadavres humains. Ces études ont montré que les plaques rompues, responsables d'événements ischémiques, sont caractérisées par une infiltration importante de cellules inflammatoires, particulièrement les macrophages, et par une diminution d'éléments stabilisants comme les cellules musculaires lisses et le collagène [4].

Rôle des lymphocytes T

Rôle pathogène des lymphocytes T CD4+

Il a fallu attendre quelques années pour montrer que les lymphocytes T CD4+ ont aussi un rôle pathogène dans l'athérosclérose. Tout d'abord, ils sont présents dans les plaques, surtout au stade précoce où ils représentent 10 à 20 % de la population cellulaire totale. Ensuite, ils sont activés, car ils se trouvent fréquemment colocalisés en immunohistochimie avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

	Macrophages	CML	Lymphocytes T
Plaque stable	30 ± 9	80 ± 13	3 ± 0,5
Plaque rompue	193 ± 10*	16 ± 2*	15 ± 5**

* P<0,001

** NS

Fig. 1 Composition de plaques d'athérosclérose évaluée en immunohistochimie sur coupes d'artères coronaires humaines postmortem, exprimée en cellules/0,1 mm² de plaque (d'après [25])

Chez la souris apoE^{-/-}, sensible à l'athérosclérose, la déficience en lymphocytes T et B induite par croisement avec des souris SCID^{-/-} provoque une diminution de 90 % de la taille des lésions au niveau du sinus aortique, en présence de taux de cholestérol circulant inférieur à 6 g/l. De plus, la reconstitution de la population lymphocytaire T, par injection intraveineuse de lymphocytes CD4+, augmente considérablement les plaques, aussi bien au niveau de la crosse de l'aorte que du sinus aortique [5].

Rôle pathogène des lymphocytes T CD4+ de type Th1

Les lymphocytes T impliqués dans l'athérosclérose sont essentiellement de type Th1, c'est-à-dire qu'ils produisent de grandes quantités d'interféron gamma (IFN-γ) et d'IL-2, contrairement aux lymphocytes T de type Th2 qui produisent de l'IL-4, IL-5 et de l'IL-10 (Fig. 2). L'IFN-γ est retrouvé en immunohistochimie dans les plaques d'athérosclérose dans les mêmes régions que les cellules T. Le transfert in vivo de lymphocytes T CD4+, réalisé dans le travail de Zhou et al. précédemment décrit, s'accompagne d'une augmentation considérable des taux plasmatique et splénique d'IFN-γ. In vivo, Gupta et al. ont confirmé son rôle proathérogène en montrant que l'inactivation du récepteur de l'IFN-γ réduit de 60 % les lésions aortiques tout en induisant un phénotype lésionnel stable [6]. L'effet proathérogène de cette cytokine passe par de nombreuses voies : activation des macrophages et des cellules endothéliales, inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses et inhibition de la production de collagène.

De nombreuses études ont montré que des cytokines ou des facteurs de transcription nucléaire impliqués dans l'activation et/ou la différenciation des cellules Th1 participent aussi à la progression de l'athérome. La différenciation des lymphocytes T nécessite leur interaction avec des cellules dendritiques, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes. L'IL-12 produite par les cellules dendritiques joue un rôle dans la différenciation Th1 des lymphocytes CD4+ puisque la souris déficiente en IL-12 n'est plus capable d'induire une réponse de type Th1 [7]. D'ailleurs, la déficience en IL-12 chez des souris sensibles à l'athérosclérose (apoE^{-/-}/IL-12^{-/-}) s'accompagne d'une diminution des lésions artérielles [8].

IL-18 est aussi une cytokine proathérogène qui stimule la production lymphocytaire d'IFN-γ. L'injection d'IL-18 recombinante chez la souris s'accompagne d'une augmentation de la taille des plaques d'athérosclérose, avec une augmentation de la production systémique d'IFN-γ. L'injection d'IL-18 n'a plus effet chez la souris déficiente en IFN-γ. Dans le laboratoire, nous avons montré que le blocage in vivo de l'IL-18 par son inhibiteur physiologique l'IL-18BP (*binding protein*) permet une diminution de la taille des lésions chez la souris tout en induisant un phénotype lésionnel stable [9]. De plus, l'IL-18 est exprimée dans les plaques athéroscléreuses

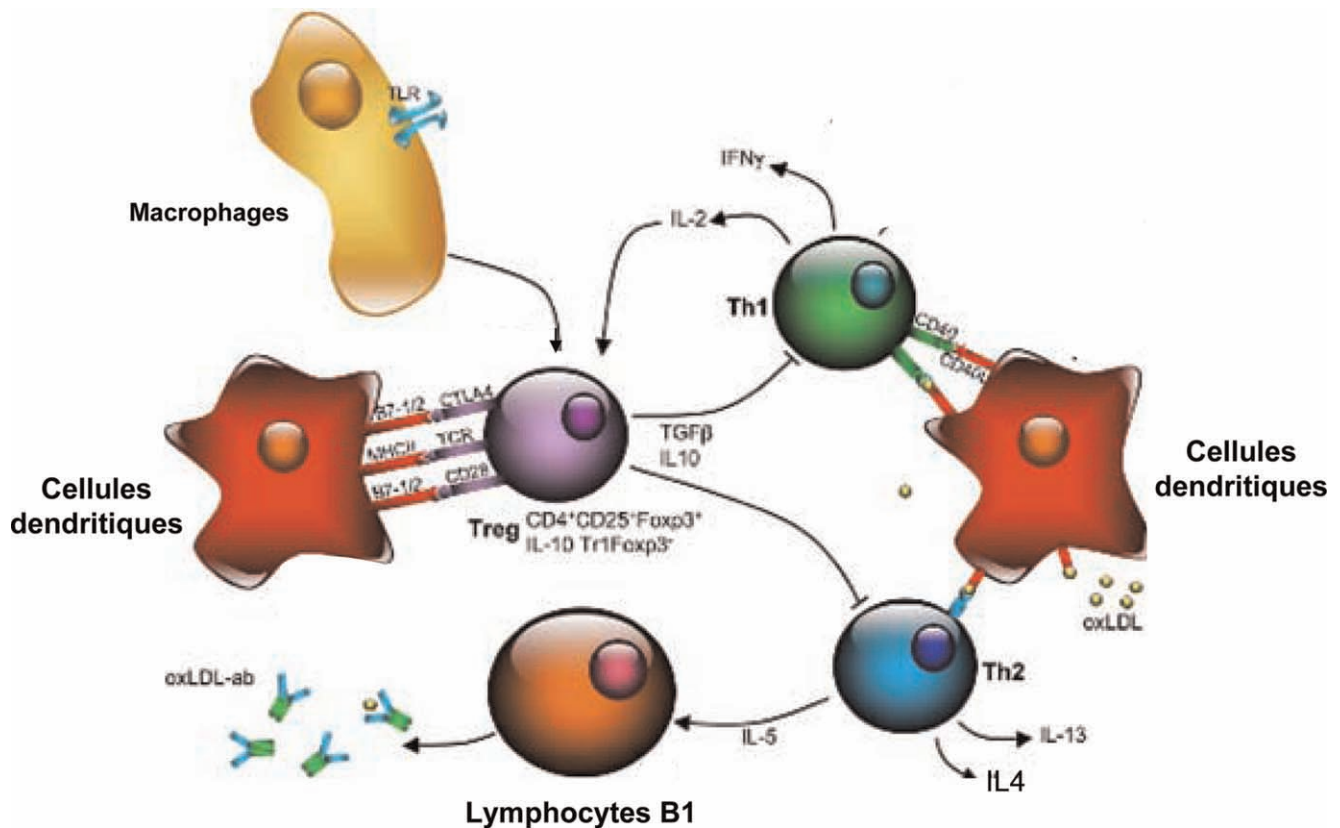


Fig. 2 Schéma représentant les interactions complexes entre les différentes cellules inflammatoires impliquées dans l'athérosclérose (adapté de [26])

humaines, et son taux au sein des lésions vasculaires (évalué en PCR quantitative) est plus important chez les patients symptomatiques (avec accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral constitué) que chez les patients asymptomatiques [10]. À l'étage coronaire, il a été montré sur une cohorte de plus de 1 000 patients que le taux d'IL-18 plasmatique est, chez les coronariens, un facteur pronostique d'événements cardiovasculaires.

Les cellules dendritiques apportent aussi des signaux de costimulation, comme le *CD40-ligand* (CD40L), qui orientent les cellules T vers un phénotype Th1 (Fig. 2). Cette molécule est retrouvée dans la plaque d'athérosclérose, sa déficience s'accompagne d'une diminution de la taille des plaques d'athérosclérose chez l'animal. Ces résultats trouvent un écho chez l'homme puisqu'il a été montré que le taux plasmatique de CD40L est un marqueur pronostique d'événements cardiovasculaires chez les coronariens [11].

Rôle protecteur ou pathogène des lymphocytes CD4+ de type Th2

L'orientation lymphocytaire Th2 est guidée par des cytokines comme l'IL-6, l'IL-4 et certains types de cellules dendritiques. L'IL-4 active des facteurs transcriptionnels

(GATA3) qui favorisent la production d'IL-5 et qui diminuent la production d'IFN- γ . La voie Th2 constitue donc un système de contre-régulation physiologique de la voie Th1 proathérogène et pourrait être antiathérogène. Un certain nombre d'expériences chez l'animal, en particulier celles explorant le système humoral, ont conforté l'hypothèse que la réponse humorale Th2-dépendante pouvait être athéroprotectrice. Une déviation de la réponse vers un type Th2 dans des modèles expérimentaux d'athérosclérose s'accompagne d'une diminution de la taille des lésions avec une augmentation de la production d'anticorps anti-LDL oxydé. Ces anticorps sont produits par des cellules B1 qui sont sous le contrôle de l'IL-5 [12]. De plus, la surexpression de l'IL-10 s'accompagne de la production d'anticorps de type IgG1, dépendants de la voie Th2, et induit une diminution des plaques d'athérosclérose.

Cependant, d'autres données plus récentes suggèrent que la réponse Th2 peut être proathérogène. In vitro, il a été montré que l'IL-4 induit l'expression dans les cellules endothéliales de gènes pro-inflammatoires impliqués dans la formation de la plaque. L'IL-4 active le gène codant pour VCAM-1, une molécule d'adhésion leucocytaire, ou encore le gène codant pour MCP1, une chimiokine importante pour le recrutement des monocytes. In vivo, la transplantation de

moelle déficiente en IL-4 chez la souris sensible à l'athérosclérose ou encore la déficience génétique réalisée en croisant des animaux apoE^{-/-} et IL4^{-/-} induit une diminution de la taille des plaques au niveau de plusieurs sites artériels [8]. Chez l'homme, des études épidémiologiques ont montré que les patients asthmatiques, qui ont un profil inflammatoire de type Th2, ont un risque accru de développer des plaques d'athérosclérose.

Dès lors, la théorie attractive qui opposait Th1 et Th2, comme le yin et le yang, dans l'athérogenèse est probablement simpliste et fautive. Il existe au cours de la formation de la plaque une dysfonction lymphocytaire T, avec des lymphocytes de type Th1 et/ou Th2, plus ou moins pathogènes, et nous avons émis l'hypothèse que, dans le contexte de l'athérosclérose, la dysfonction lymphocytaire T est liée à un défaut de régulation par des cellules T régulatrices qui contrôlent leur action en amont (Fig. 2) [13].

Tolérance immunitaire et cellules T régulatrices

L'efficacité du système immunitaire adaptatif repose sur la capacité à générer un grand nombre de récepteurs capables de reconnaître de façon spécifique une multitude d'antigènes. Cependant, le risque est la reconnaissance d'antigènes du soi et l'induction d'une autoagression appelée auto-immunité. Dans le thymus, la délétion clonale des lymphocytes T dont le récepteur TCR possède une trop grande affinité pour son antigène réduit ce risque. Un autre mécanisme de régulation, identifié plus récemment, implique la génération de lymphocytes T appelés régulateurs (Tregs), capable d'inhiber l'activité des lymphocytes T pathogènes qu'il soit de type Th1 ou Th2. Plusieurs études ont montré le rôle clé des Tregs dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et dans la protection contre les maladies immuno-inflammatoires [14]. La majorité des Tregs sont CD4⁺, ils sont produits dans le thymus puis gagnent la périphérie. Leur orientation vers un profil Treg nécessite, d'une part, l'interaction entre le TCR et le couple antigène-CMH II et, d'autre part, l'interaction entre le CD28 sur le lymphocyte T et le CD80/86 sur la cellule présentatrice d'antigène. Ces éléments permettent l'expression de FOXP-3, un facteur transcriptionnel spécifique de la lignée régulatrice [15]. Chez la souris, la déplétion en Tregs naturels, par thymectomie néonatale, s'accompagne d'un syndrome poly-auto-immun. Chez l'homme, le syndrome lié à l'X caractérisé par une polyendocrinopathie et surtout une maladie immuno-inflammatoire sévère est dû à un déficit génétique en FOXP-3. Le couple CD28/CD80-CD86 est crucial pour le développement et le maintien de la population Treg, à tel point que la souris déficiente en CD28 ou en CD80/86 a une diminution de plus de 80 % des Tregs et développe

plus facilement des maladies auto-immunes comme le diabète (sur fond génétique NOD) [16].

L'IL-10 et le transforming growth factor β (TGF β) sont importants pour la fonction et la génération de Treg

Deux cytokines immunosuppressives, l'IL-10 et le TGF β , sont impliquées dans l'orientation des cellules T vers un phénotype régulateur via les cellules dendritiques. En effet, la culture de cellules dendritiques en présence d'IL-10 leur confère un profil tolérogénique puisqu'elles produisent des cytokines immunosuppressives et orientent, in vitro et in vivo, les cellules T vers un profil régulateur (Tr1) capable de guérir des maladies immuno-inflammatoires. De plus, lorsque des cellules dendritiques phagocytent des débris apoptotiques, elles produisent de l'IL-10 et du TGF β et participent à la génération de Tregs. L'administration d'antigènes à faibles doses, connue pour protéger contre les maladies inflammatoires, induit des lymphocytes Tregs producteurs d'IL-10 (Tr1), si l'antigène est délivré par voie nasale, ou des Tregs agissant via le TGF β (Th3), si l'antigène est délivré par voie orale dans l'alimentation.

IL-10 et TGF β , en plus de leurs rôles dans la génération de Tregs, sont des médiateurs utilisés par cette population pour inhiber les lymphocytes T pathogènes. D'autres mécanismes comme le CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) ont été rapportés.

De façon intéressante, les Tregs spécifiques d'un antigène induisent une réponse suppressive dite *bystander* qui correspond à l'inhibition des T pathogènes présents dans leur environnement proche. Les mécanismes en cause sont soit la désactivation de cellules présentatrices d'antigène, soit la production de cytokines suppressives. Cette propriété fait des Tregs des candidats attractifs dans le traitement de maladies immuno-inflammatoires comme l'athérosclérose où il n'existe pas un, mais plusieurs antigènes impliqués dans l'initiation et la progression de la maladie.

L'IL-10 et le TGF β sont des modulateurs potentiels de l'athérosclérose

L'IL-10 est présente dans les plaques d'athérosclérose humaines, et son expression locale est inversement corrélée à l'inflammation et la mort cellulaire. Autrement dit, les plaques riches en IL-10 sont caractérisées par une moindre accumulation de cellules inflammatoires et de cellules apoptotiques. Les souris invalidées pour le gène de l'IL-10, mises sous régime riche en matières grasses, développent plus de plaques d'athérosclérose que les souris témoins, et ces lésions sont caractérisées par une infiltration plus importante de cellules inflammatoires comme les lymphocytes T

[17,18]. Dans un modèle d'angioplastie au ballonnet ou d'implantation de stent chez le lapin hypercholestérolémique, l'administration d'IL-10 recombinante réduit l'infiltration pariétale de macrophages et diminue l'hyperplasie intimale. Ces résultats ont une relevance clinique puisqu'il a été montré que le taux plasmatique d'IL-10 est significativement plus faible chez les patients admis en syndrome coronarien aigu que chez les coronariens stables. Sur une cohorte plus importante de patients, il a été montré que l'association d'un taux plasmatique élevé de CRP et un taux bas d'IL-10 est un marqueur de mauvais pronostic chez les patients admis pour angor instable. De plus, les patients dont les leucocytes circulants manifestent une plus faible capacité de production d'IL-10 en réponse à une stimulation inflammatoire ont un risque relatif plus important d'accident vasculaire cérébral et un risque cumulatif de mortalité cérébrovasculaire significativement plus élevé.

Le TGF β possède des propriétés anti-inflammatoires puissantes sur les cellules vasculaires. L'inactivation du gène codant pour le TGF β 1 chez la souris s'accompagne d'une maladie inflammatoire multifocale atteignant notamment le cœur et les poumons. Il existe une plus forte adhésion des leucocytes à l'endothélium des veines pulmonaires. L'expression endothéliale d'ICAM-1 et de VCAM-1, ainsi que l'infiltration macrophagique, au niveau du sinus aortique, sont plus importantes chez les souris hétérozygotes pour le gène du TGF β 1 (TGF β 1^{+/-}), mises sous régime enrichi en cholestérol, par rapport aux animaux témoins soumis aux mêmes conditions expérimentales. Par ailleurs, l'inhibition in vivo de la voie du TGF β chez des souris apoE^{-/-} par administration d'anticorps bloquants accélère le développement des plaques d'athérosclérose et surtout en modifie la composition. Les lésions des souris recevant l'anticorps anti-TGF β ont un phénotype plus instable avec une infiltration de cellules inflammatoires et une diminution des composants stabilisants comme le collagène et les cellules musculaires lisses [19].

L'ensemble de ces résultats provenant de travaux chez l'animal et chez l'homme suggère que ces deux cytokines ont un rôle protecteur dans la progression et la stabilisation de la plaque d'athérosclérose.

Lymphocytes Tregs et athérosclérose

Puisque l'IL-10 et le TGF β sont deux molécules protectrices dans le développement de l'athérosclérose et qu'elles sont nécessaires au fonctionnement des Tregs, nous avons émis l'hypothèse que les Tregs pouvaient moduler la réponse immuno-inflammatoire du processus athérosclérotique.

Dans le laboratoire, nous avons utilisé plusieurs approches pour évaluer le rôle des Tregs. Tout d'abord, dans un travail publié en 2003 dans *Circulation*, nous avons apporté

la preuve de concept que les lymphocytes Tregs de type Tr1 (producteurs d'IL-10) modulent l'inflammation in vivo et limitent la progression de la maladie vasculaire [20]. Pour ce faire, nous avons généré in vitro des cellules Tr1 spécifiques d'un seul antigène, l'ovalbumine, puis nous les avons injectés à des souris sensibles à l'athérosclérose (apoE^{-/-}). Nous avons montré que l'injection de ces Tr1, uniquement en présence de leur antigène, induit une suppression de la réponse inflammatoire Th1 et Th2 et s'accompagne d'une augmentation considérable de la production d'IL-10 par les lymphocytes T spléniques. Sur le plan vasculaire, le cotransfert de Tregs et de leur antigène spécifique s'accompagne d'une réduction de la taille des plaques au niveau du sinus aortique (Fig. 3) et d'une modification de la composition des lésions, moins riches en cellules inflammatoires. Ces résultats montrent donc que les Tr1 peuvent moduler la réponse inflammatoire sans agir sur un antigène spécifique de la plaque d'athérome, probablement par un mécanisme *bystander*, c'est-à-dire que les cellules Tr1, en réponse à une stimulation spécifique (ici l'ovalbumine), produisent dans leur environnement de l'IL-10 qui agit sur les cellules T pathogènes. Le risque de cette action non ciblée contre un antigène donné est d'induire une immunosuppression systémique potentiellement dangereuse.

Récemment, nous nous sommes penchés sur l'étude du rôle potentiel dans l'athérosclérose des Tregs naturels endogènes qui expriment le CD25 en grande quantité à leur surface (CD4⁺ CD25^{high+}) et le facteur de transcription FOXP3 au niveau nucléaire [21].

Des souris doublement transgéniques à la fois sensibles à l'athérosclérose (apoE^{-/-}) et dépourvues de lymphocytes T et B (RAG2^{-/-}) ont été traitées par une injection intraveineuse de splénocytes provenant soit de souris témoins, soit de souris CD28^{-/-}, caractérisées par un déficit majeur en Tregs. Un dernier groupe a reçu dans le même temps des splénocytes de souris CD28^{-/-} associés à des lymphocytes Tregs purifiés afin de reconstituer un pool physiologique de Tregs. Nous avons montré que l'injection de splénocytes déficients en Tregs s'accompagne d'une augmentation de la taille des lésions d'athérosclérose au niveau aortique. Le cotransfert de Tregs prévient l'accélération de la maladie et stabilise la plaque avec moins de macrophages, de lymphocytes dans les lésions, mais plus de collagène. Chez ces animaux, nous avons montré que les cellules injectées survivent après six semaines et qu'elles recolonisent les organes lymphoïdes. D'ailleurs, le cotransfert de Tregs, qui conservent leur fonction régulatrice in vivo, induit une déviation de la réponse inflammatoire vers un profil anti-inflammatoire, avec une augmentation systémique de la production d'IL-10 et une diminution de la production d'IFN- γ .

En utilisant une autre approche, nous avons évalué l'effet de la déplétion en Tregs sur des animaux immunocompétents. L'injection d'anticorps déplétant anti-CD25 chez la souris

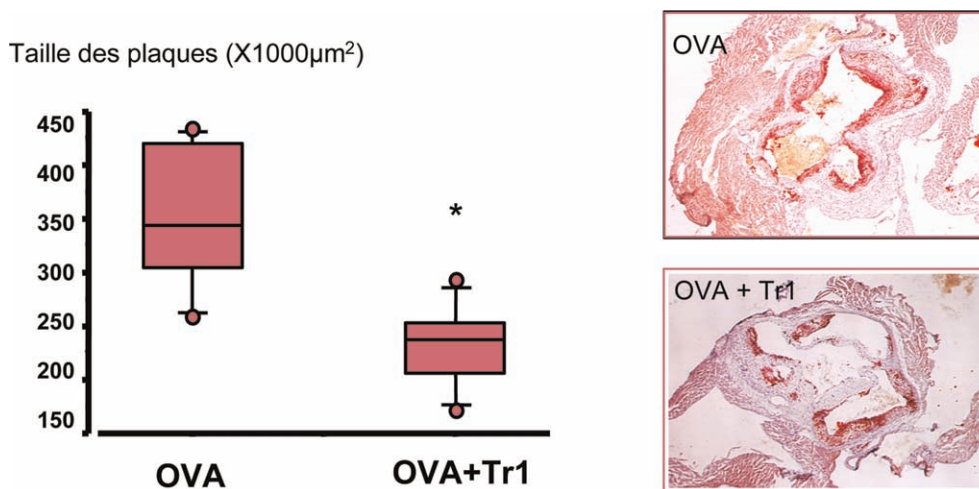


Fig. 3 À gauche : l'injection de lymphocytes Tr1 chez la souris apoE^{-/-}, en présence de leur antigène spécifique (OVA), s'accompagne d'une diminution de la taille des plaques d'athérosclérose au niveau du sinus aortique. À droite : photographies de plaques d'athérosclérose au niveau du sinus aortique après coloration à l'huile rouge (d'après [27])

apoE^{-/-} induit une accélération de l'athérosclérose avec des plaques plus riches en cellules inflammatoires (Fig. 4). Pour confirmer que l'effet des Tregs est médié par le TGF β , comme l'attestent plusieurs travaux, nous avons renouvelé la déplétion en Tregs chez des animaux dont les cellules sont insensibles au TGF β .

La déplétion de la population T régulatrice naturelle (-75 %) n'a aucun effet ni sur la taille ni sur la composition des plaques d'athérosclérose.

Ces travaux commencent à trouver une relevance chez l'homme puisqu'il a été récemment montré que les Tregs

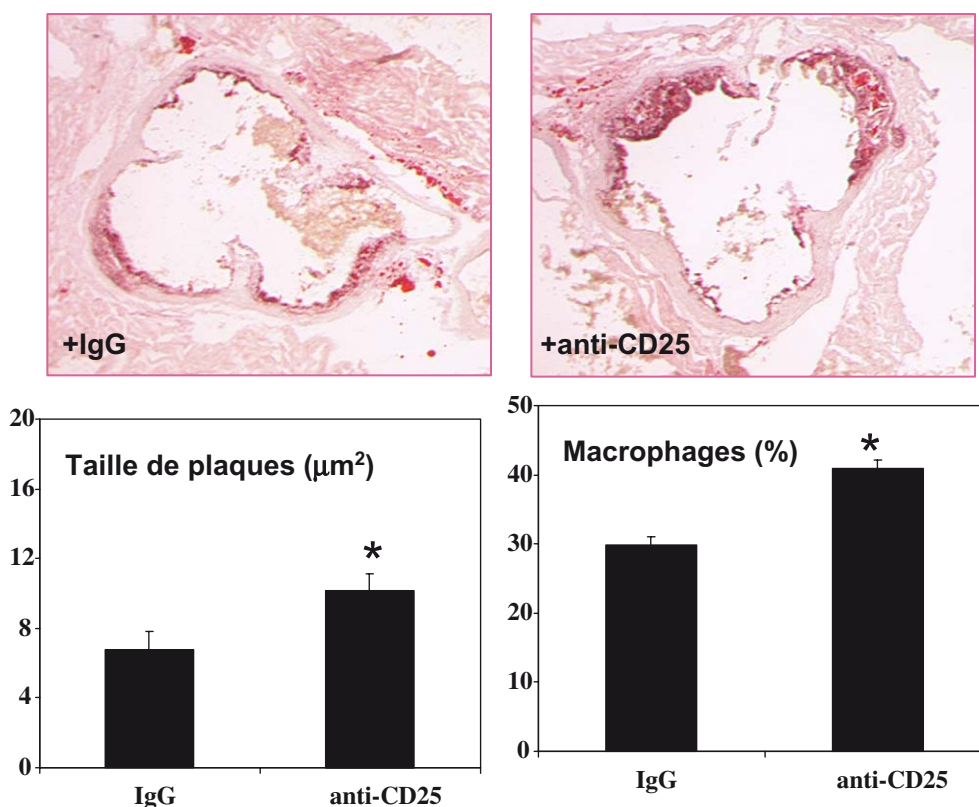


Fig. 4 La déplétion en Tregs chez la souris apoE^{-/-} par injection intrapéritonéale d'anticorps anti-CD25 induit une augmentation significative de la taille des plaques d'athérosclérose et une infiltration plus importante de macrophages (adapté de [21])

sont diminués quantitativement et qualitativement chez les patients coronariens instables par rapport aux patients avec angor stable.

Perspectives thérapeutiques

L'identification récente de cette nouvelle population protectrice dans l'athérosclérose a ouvert la voie à différentes approches thérapeutiques dont le but commun est d'expander in vivo des Tregs pour limiter le développement de la maladie vasculaire. Une équipe française a récemment montré dans un travail publié dans le *New England Journal of Medicine* que l'injection d'anticorps anti-CD3, qui induit une augmentation des Tregs et leur activité dépendante du TGF β , prévenait l'apparition du diabète chez des jeunes adultes prédiabétiques [22]. Cette stratégie immunomodulatrice a été testée dans l'athérosclérose expérimentale et a montré des résultats prometteurs, puisque l'injection d'anti-CD3 était capable de retarder l'apparition des lésions artérielles et de retarder leur progression [23]. Cet effet macroscopique était bien associé à une augmentation du facteur de transcription des Tregs dans les ganglions périphériques et la rate.

Une autre stratégie, appelée induction de tolérance, consiste à étendre des Tregs par la prise répétée d'un antigène donné à faibles doses, en l'absence d'adjuvant. Une équipe hollandaise a récemment montré que l'administration orale de faibles doses de LDL oxydés inhibait l'initiation et la progression de l'athérosclérose chez la souris, avec une augmentation de la production de TGF β (antiathérogène) et une augmentation des Tregs dans la rate et les ganglions mésentériques [24]. À travers ce dernier travail expérimental apparaît l'idée d'une induction de réponse protectrice « intelligente », active en réponse à un antigène donné, en l'occurrence les LDL oxydés, le principal antigène impliqué dans la réponse inflammatoire au sein de la plaque, afin de cibler spécifiquement la maladie et de réduire au maximum le développement d'une immunosuppression systémique. La finalité est d'exploiter les propriétés protectrices de ces Tregs de façon ciblée en s'affranchissant d'éventuels effets secondaires systémiques. D'ailleurs, dans le laboratoire, nous développons actuellement une stratégie d'induction de tolérance plus ciblée en utilisant des fractions peptidiques des LDL oxydés, identifiées comme les parties les plus immunogènes chez des patients coronariens instables.

Conclusion

L'athérosclérose est une maladie chronique des artères de gros et moyen calibre. Ces dernières années ont vu émerger le rôle fondamental de l'inflammation dans la genèse de la maladie et de ses complications. À côté de l'immunité innée incarnée par

les macrophages s'est dessiné le rôle complexe de l'immunité adaptative tantôt pathogène pour les lymphocytes T de type Th1, tantôt protecteur pour les lymphocytes Tregs. La dissection des mécanismes physiopathologiques a permis d'ouvrir des pistes thérapeutiques immunomodulatrices nouvelles contre le développement des plaques d'athérosclérose et leur rupture.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Tedgui A, Mallat Z (2006) Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 86(2):515–81
2. Charo IF, Ransohoff RM (2006) The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354(6): 610–21
3. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al (1995) Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(18):8264–8
4. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD (2006) Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 47(8 Suppl):C13–C8
5. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK (2000) Transfer of CD4+ T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 102(24):2919–22
6. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, et al (1997) IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest* 99(11): 2752–61
7. Maldonado-López R, De Smedt T, Michel P, et al (1999) CD8 α + and CD8 α - subclasses of dendritic cells direct the development of distinct T helper cells in vivo. *J Exp Med* 189(3): 587–92
8. Davenport P, Tipping PG (2003) The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol* 163(3):1117–25
9. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al (2001) Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 89(7):E41–E5
10. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al (2001) Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 104(14):1598–603
11. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al (2003) Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 348 (12):1104–11
12. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, et al (2004) IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 114(3):427–37
13. Mallat Z, Ait-Oufella H, Tedgui A (2007) Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 17(4):113–8
14. von Boehmer H (2005) Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol* 6(4):338–44
15. Fontenot JD, Rasmussen JP, Williams LM, et al (2005) Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor FOXP3. *Immunity* 22(3):329–41
16. Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, et al (2000) B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* 12(4):431–40

17. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al (1999) Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 85(8):e17–e24
18. Potteaux S, Deleuze V, Merval R, et al (2006) In vivo electro-transfer of interleukin-10 cDNA prevents endothelial upregulation of activated NF-kappaB and adhesion molecules following an atherogenic diet. *Eur Cytokine Netw* 17(1):13–8
19. Gojova A, Brun V, Esposito B, et al (2003) Specific abrogation of transforming growth factor-beta signaling in T cells alters atherosclerotic lesion size and composition in mice. *Blood* 102(12):4052–8
20. Mallat Z, Gojova A, Brun V, et al (2003) Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 108(10):1232–7
21. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al (2006) Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 12(2):178–80
22. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al (2005) Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 352(25):2598–608
23. Steffens S, Burger F, Pelli G, et al (2006) Short-term treatment with anti-CD3 antibody reduces the development and progression of atherosclerosis in mice. *Circulation* 114(18):1977–84
24. van Puijvelde GH, Hauer AD, de Vos P, et al (2006) Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis. *Circulation* 114(18):1968–76
25. Kolodgie FD, Narula J, Burke AP, et al (2000) Localization of apoptotic macrophages at the site of plaque rupture in sudden coronary death. *Am J Pathol* 157:1259–68
26. Tedgui A, Mallat Z (2006) Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 86:515–81
27. Mallat Z, Gojova A, Brun V, et al (2003) Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 108(10):1232–7