

L'ATHÉROSCLÉROSE, UNE MALADIE INFLAMMATOIRE

CAGNINA A (1), CHABOT O (1), DAVIN L (1), LEMPEREUR M (1), MARÉCHAL P (1), OURY C (2),
LANCELLOTTI P (1)

RÉSUMÉ : L'inflammation chronique est reconnue comme un facteur contribuant au développement, à la progression et aux complications de l'athérosclérose. La nature inflammatoire de l'athérosclérose a été prouvée par la présence de cellules inflammatoires, de cytokines et chimiokines à tous les stades de celle-ci. Il existe une association largement acceptée entre les événements cardiovasculaires et les marqueurs inflammatoires sériques tels que la CRP, l'IL-6 et l'IL-1 β produite via la voie de l'inflammasome. L'implication des processus inflammatoires dans l'athérosclérose et les progrès dans la stratégie thérapeutique sont détaillés dans l'article.

MOTS-CLÉS : *Athérosclérose - Inflammation - Inflammasome - Maladie coronaire*

ATHEROSCLEROSIS, AN INFLAMMATORY DISEASE

SUMMARY : Chronic inflammation is recognized as a contributing factor to the development, progression and complications of atherosclerosis. The inflammatory nature of atherosclerosis has been proven by the presence of inflammatory cells, cytokines and chemokines at all stages of the disease. There is a widely accepted association between cardiovascular events and serum inflammatory markers, such as CRP, IL-6 and IL-1 β produced via the inflammasome pathway. The involvement of inflammatory processes in atherosclerosis and progress in the therapeutic strategy are detailed in the article.

KEYWORDS : *Atherosclerosis - Inflammation - Inflammasome - Coronary disease*

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont aujourd'hui un véritable problème de santé publique puisqu'elles constituent une des premières causes de mortalité dans le monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (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 (AVC). L'athérosclérose, en étant la principale étiologie des MCV, provoque des pathologies chroniques comme l'angor d'effort ou la claudication à la marche et des maladies aiguës plus bruyantes, potentiellement mortelles, comme l'infarctus du myocarde (IDM) et l'AVC (1).

Outre les facteurs de risque communs bien connus des MCV, tels que l'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie et le tabagisme, l'inflammation joue un rôle important dans la pathogenèse et la progression de l'athérosclérose. L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par un dépôt de lipides, une infiltration de leucocytes, comprenant des monocytes, lymphocytes T et neutrophiles, et une prolifération de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) ainsi que leur différenciation en cellules macrophage-like. De nombreux travaux ont souligné le potentiel de marqueurs d'inflammation tels que la protéine C-réactive (CRP), le fibrinogène, des immunoglobulines,

les cytokines, ou encore, d'autres protéines de la phase aiguë comme indicateurs d'athérosclérose évolutive (2). L'évaluation de ces marqueurs inflammatoires pourrait permettre de mieux identifier les patients à plus haut risque et d'apprécier l'impact des traitements.

INFLAMMATION ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'inflammation est le principal mécanisme physiopathologique conduisant au développement, à la progression et aux complications thrombotiques de l'athérosclérose (3). L'athérosclérose s'accélère avec une augmentation du risque cardiovasculaire (CV) dans les maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde (4). Les facteurs de risque CV traditionnels sont fréquents dans ces pathologies, et l'inflammation chronique qui les caractérise joue un rôle amplificateur. Bien que certains médicaments utilisés pour les traiter puissent augmenter le risque CV, le contrôle de la maladie sous-jacente par des agents anti-inflammatoires semble être en mesure de le diminuer.

La MCV et l'IDM représentent des causes majeures de mortalité chez les patients présentant un lupus érythémateux systémique. Comparés à la population générale, les patients lupiques sont cinq à dix fois plus à risque de présenter un événement coronarien. Les données épidémiologiques ont montré un risque d'IDM augmenté d'environ cinquante fois chez les femmes lupiques d'une moyenne d'âge de 35 ans comparé à des contrôles du même âge (5).

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
(2) GIGA Cardiovasculaire, ULiège, Belgique.

Les patients avec une polyarthrite rhumatoïde ont un risque d'IDM plus de deux fois supérieur comparé aux patients sans polyarthrite rhumatoïde. Le risque de décès associé à une maladie CV peut être jusqu'à 50 % plus élevé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec un risque de maladie ischémique et d'événement cérébro-vasculaire tout aussi élevé. La majeure partie de la mortalité CV est due à la cardiopathie ischémique, secondaire à l'athérosclérose coronarienne (4).

MÉDIATEURS INFLAMMATOIRES ET INFLAMMASOME

Des facteurs extrêmement différents ont été identifiés dans le déclenchement et le maintien du processus inflammatoire de l'athérosclérose.

1) RAPPEL DES DIFFÉRENTS MÉDIATEURS INFLAMMATOIRES

Tous ces facteurs peuvent être regroupés en deux classes différentes, les PAMPs («Pathogen-Associated Molecular Patterns») et les DAMPs («Damage-Associated Molecular Patterns»). Les PAMPs sont représentés par différents composants moléculaires des germes, ou l'acide ribonucléique (ARN) viral. Les DAMPs sont liés à des auto-antigènes, tels que les nucléosides et nucléotides extracellulaires, les lipoprotéines de basse densité oxydées (ox-LDL), l'acide désoxyribonucléique (ADN) non brin et des fragments d'ARN ou des protéines glyquées. Certains des DAMPs sont les NET («Neutrophil Extracellular Traps»). Il s'agit d'un maillage de brins d'ADN déstructurés libérés des neutrophiles, contenant des histones, des myéloperoxydases et d'autres protéinases. Ils constituent un lien majeur entre l'immunité innée, l'inflammation et la coagulation entraînant une athéromatose. Les PAMPs et les DAMPs interagissent avec des récepteurs dédiés largement distribués sur les cellules endothéliales et inflammatoires, telles que les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques (Figure 1). Plusieurs classes de ces récepteurs (PRRs - «Pattern Recognition Receptors») ont été décrites. Ils sont distribués soit sur la membrane cellulaire (TLRs -«Toll-Like Receptors»), soit dans le cytoplasme (NLRs -«NOD-Like Receptors») (6).

La famille NLR se compose de quatorze molécules différentes qui ont été nommées «inflammasomes». L'inflammasome le plus étudié est NLRP3. Il existe dans le cytoplasme sous forme de monomère inactif. Son expression

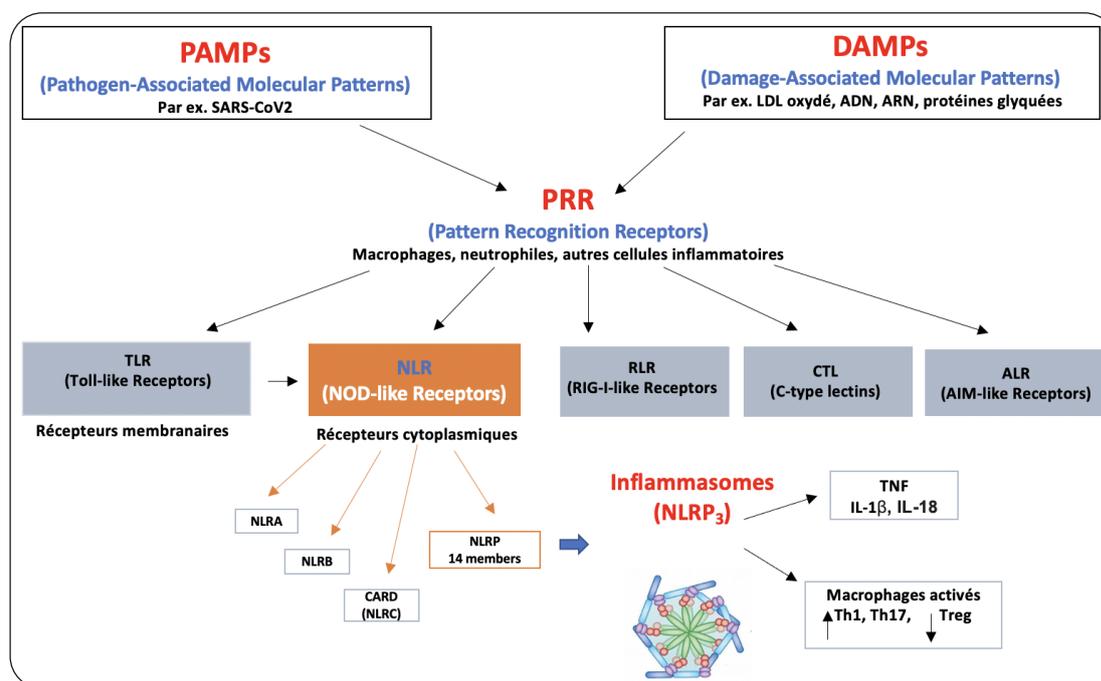
intracellulaire est notamment augmentée par un mécanisme médié par le facteur nucléaire kappa-amplificateur de la chaîne légère des lymphocytes B activés (NF- κ B) après activation des TLR par les DAMPs ou les PAMPs et/ou par les récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) stimulés par le TNF α (le processus «d'amorçage»). Par la suite, les monomères NLRP3 sont oligomérisés dans l'inflammasome NLRP3 actif dans le processus dit de «déclenchement» (7).

Lorsqu'il est activé, l'inflammasome NLRP3 active la caspase-1 qui va cliver la pro-interleukine-1- β et la pro-interleukine-18 en interleukine-1- β (IL-1 β) et interleukine-18 (IL-18). L'IL-1 β et l'IL-18 stimulent la production d'interleukine 6 (IL-6) à partir de macrophages activés. L'IL-6 induit la production de CRP, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) et du fibrinogène par les hépatocytes; elle active aussi les cellules endothéliales pour exprimer les molécules d'adhésion (sélectines E, L et P; intégrines ICAM-1 et VCAM-1) et les cellules musculaires lisses dans la tunique médiane (8, 9).

L'activation de NLRP3 entraîne la prolifération de macrophages et des lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1) et T auxiliaires de type 17 (Th17) et peut amplifier la concentration sérique de TNF- α . Les cellules dendritiques plasmacytoïdes trouvées dans le tissu lymphoïde entourant la paroi artérielle peuvent également être activées par l'inflammasome NLRP3 et contribuer à l'amplification Th1 et Th17, tout en inhibant les lymphocytes T régulateurs anti-inflammatoires (Treg) (10).

Enfin, le NLRP3 activé est responsable de la génération de plus de DAMPs dans un cercle vicieux de changements inflammatoires. Le NLRP3 a été identifié non seulement dans les cellules inflammatoires majeures (cellules spumeuses, cellules dendritiques ou neutrophiles), mais également dans l'endothélium dysfonctionnel, dans les cellules myocardiques ou dans les fibroblastes interstitiels myocardiques.

Certains des principaux DAMPs responsables de l'inflammation dans l'athérosclérose sont les lipoprotéines sériques. La principale lipoprotéine de l'athérosclérose, le LDL-C dans sa forme oxydée (ox-LDL), se lie au récepteur CD36. Le complexe ox-LDL-CD36 internalisé par endocytose transforme l'ox-LDL en cristaux de cholestérol. Ces cristaux de cholestérol, présents à tous les stades de l'athérogenèse, représentent un stimulus inflammatoire majeur des plaques, contribuant au développement et à la progression de l'athérosclérose. La phago-

Figure 1. Effets systémiques de l'activation de l'interleukine médiée par la caspase-1 NLRP3

L'interleukine-6 générée par le puissant stimulus de l'IL-1 β conduit à la sécrétion de protéines de phase aiguë dans le foie, induit une dysfonction endothéliale et active les cellules musculaires lisses vasculaires. Adapté de la référence (10).

cytose de ces cristaux provoque un dommage lysosomal à l'origine de l'activation de l'inflammasome NLRP3 (11).

2) CORRÉLATIONS AVEC LES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES

Dans les syndromes coronariens chroniques, le NLRP3 est corrélé à la sévérité de l'athérosclérose coronarienne. Les patients atteints d'athérosclérose coronarienne présentent une expression accrue de NLRP3 dans les monocytes sanguins, principalement lors d'un événement coronarien aigu (12). La nécrose myocardique dans les syndromes coronariens aigus libère des débris cellulaires, qui peuvent agir comme des DAMPs pour activer le NLRP3. Les lésions myocardiques dues à la reperfusion coronarienne entraînent également un dysfonctionnement mitochondrial et la production de ROS («Reactive Oxygen Species»), une voie alternative d'activation de l'inflammasome dans la cellule (13). Dans la mesure où l'activation de l'inflammasome se produit en deux phases, on suppose que, dans les syndromes coronariens aigus, une lésion ischémique est responsable de l'amorçage du NLRP3 et de la pro-IL-1 β par des DAMPs libérés localement. Dans la deuxième phase, la reperfusion déclenche l'activation de l'inflammasome par des dommages mitochondriaux et la génération de radicaux libres.

Les données d'essais cliniques récents suggèrent que l'inhibition de la voie NLRP3-IL1 β peut s'avérer bénéfique dans les MCV athéroscléreuses (10). Plusieurs traitements tels que les statines, la colchicine et certains anticorps monoclonaux réduisent l'expression du NLRP3 et ont un effet bénéfique (14).

HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

1) HYPOTHÈSE INFECTIEUSE

Diverses infections virales ou bactériennes ont été soupçonnées de déclencher ou de favoriser la formation ou les complications des plaques d'athérome. En effet, certains agents infectieux sont détectés dans la paroi vasculaire athéroscléreuse et des anticorps spécifiques de pathogènes sont associés à l'athérosclérose. Ces agents pathogènes comprennent *C. pneumoniae*, les agents pathogènes parodontaux dont le *P. gingivalis*, *H. pylori*, CMV, EBV, VIH, HSV-1, HSV-2 et VHC (15, 16). Cependant, malgré un certain degré de corrélation physiopathologique, les études cliniques testant l'efficacité d'agents anti-infectieux sur les complications liées à l'athérosclérose n'ont pas abouti à des résultats satisfaisants (16).

2) HYPOTHÈSE GÉNÉTIQUE

L'athérosclérose a une composante génétique importante, mais mal définie. Des études récentes ont révélé 163 loci associés à la coronaropathie. Cependant, les mécanismes moléculaires précis par lesquels la majorité de ces loci augmentent le risque de coronaropathie ne sont pas connus. Les variantes génétiques ont une influence significative sur la fonction des CMLV et, par conséquent, sur l'athérosclérose et la coronaropathie. À titre d'exemple, une expression élevée du gène MIA3 peut favoriser les transitions phénotypiques athéroprotectrices des CMLV. Le mécanisme supposé est la production d'une protéine qui semble favoriser la prolifération des CMLV essentielles à la formation ou au maintien d'une coiffe fibreuse protectrice qui stabilise la plaque (17).

INFLAMMATION COMME CIBLE THÉRAPEUTIQUE (TABLEAU I)

L'inflammation chronique de bas grade, dont le développement est associé à une activation incontrôlée de l'immunité innée et adaptative, joue un rôle fondamental à toutes les étapes du processus athérosclérotique (18, 19).

Les patients présentant des biomarqueurs inflammatoires élevés tels que la protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP) ont un risque CV. Comme décrit plus tôt, les travaux récents impliquent directement l'IL-1 et l'IL-6 dans les voies de l'athérogenèse à travers l'activation de l'inflammasome NLRP3.

La modulation pharmacologique de l'inflammation visant à réduire les événements CV est difficile car de nombreux agents peuvent moduler la réponse inflammatoire (20). La suppression sélective des composants délétères et un

renforcement des composants protecteurs du processus inflammatoire lié à l'athérosclérose pourraient fournir de nouveaux outils thérapeutiques pour prévenir et traiter la cause la plus importante de décès dans le monde. Nous allons faire une revue de la littérature des études utilisant des agents anti-inflammatoires ciblés les plus étudiés cliniquement pour la prévention secondaire dans l'athérosclérose. D'autres médicaments existent, mais sont toujours en cours d'évaluation (Figure 2).

1) ASPIRINE

L'aspirine à faible dose a un rôle bien établi dans la prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose (21). Dans l'étude «Physicians' Health Study», la réduction du risque obtenue lors de l'administration d'aspirine atteignait environ 45 % et cette diminution était d'autant plus importante que le taux de CRP était élevé, suggérant que le bénéfice de cette molécule était, en partie, lié à son activité anti-inflammatoire (22).

Cet effet est, principalement, dû à l'inhibition irréversible de la cyclooxygénase-1 (COX-1) qui, en réduisant la formation de thromboxane A₂, inhibe l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs, l'aspirine agit également à différents niveaux pour réduire le développement de l'athérosclérose, notamment en inhibant différents processus inflammatoires (réduction de l'expression de NF-κB et ses cibles), en diminuant la prolifération des CMLV et en augmentant leur apoptose (23). Elle entraîne aussi une réduction du taux de métalloprotéinase 9 (MMP-9) dans les macrophages, une molécule pro-inflammatoire dégradant le collagène et affectant la stabilité de la plaque d'athérosclérose.

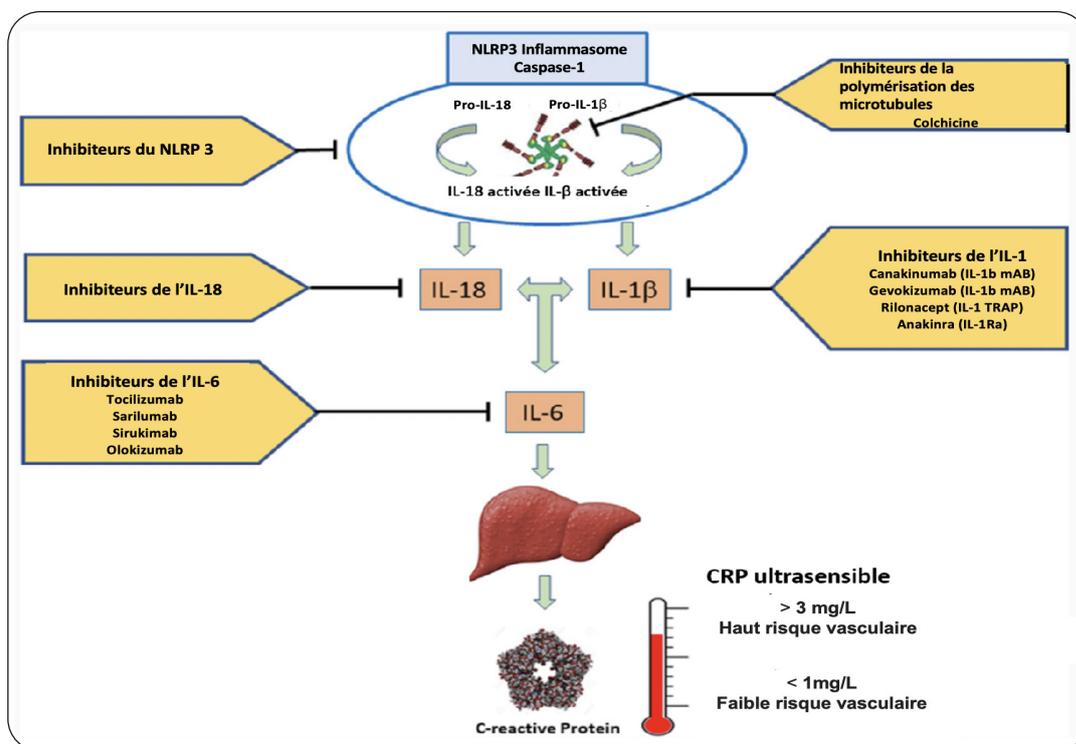
L'aspirine favoriserait également l'efflux de cholestérol provenant des cellules sumeuses,

Molécule	Cible/Voie	Essai clinique	Effet CV
Aspirine	Surtout la COX-1	Physicians' Health Study (22)	+
Statines	LDL oxydé/Inflammasome NLRP3	JUPITER (27)	+
Méthotrexate	IL-6, TNF	CIRT (30)	-
AINS	COX-1 et COX-2	PRECISION (35)	-
Canakinumab	IL-1β	CANTOS (37)	+
Colchicine	Chimiotaxie des neutrophiles/Inflammasome NLRP3	LODOCO (38-40) COLCOT (39-40)	+
Anakinra	Récepteur IL-1	VCUART (42)	+
Ziltivékimab	IL-6	RESCUE (43)	+

Tableau I. Cibles thérapeutiques anti-inflammatoires

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Figure 2. Cibles thérapeutiques potentielles allant de l'inflammasome NLRP3, à l'interleukine-1, et à l'interleukine-6 jusqu'à la voie de signalisation de la protéine C-réactive (CRP)



Adapté de la référence (3).

réduisant le taux de cholestérol intracellulaire (24). De plus, l'inactivation plaquettaire engendrée par l'aspirine peut également diminuer l'inflammation en diminuant la libération de molécules pro-inflammatoires par les plaquettes (23). L'aspirine stimulerait également la production de NO par une activation de la NO synthase empêchant l'activation des cellules endothéliales (25).

Rappelons que l'utilisation d'aspirine à faible dose en prévention primaire chez les personnes âgées entraîne un risque significativement plus élevé d'hémorragie majeure, sans améliorer le pronostic CV (26).

2) STATINES

L'étude JUPITER («Justification for the Use of statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin») a examiné l'impact de la rosuvastatine (20 mg) dans une population considérée à faible risque avec un LDL-C inférieur à 1,30 g/L (normolipidémie) et une hsCRP au moins égale à 2 mg/L. Cet essai thérapeutique, conduit en double aveugle contre placebo, a montré une réduction significative de plus de 40 % des principaux événements CV majeurs et une réduction de 20 % de la mortalité

totale. Plus les concentrations de LDL et de la hsCRP étaient diminuées en valeur relative (le seuil choisi étant de 50 %), plus la diminution du risque CV était ample. L'étude JUPITER n'a toutefois pas permis de savoir si cet effet positif était le résultat de la réduction drastique du taux de LDL-C et/ou de la diminution du taux de hsCRP (27).

De manière générale, à travers d'autres études cliniques, il a également été démontré que les autres statines, en plus de réduire le LDL-C, diminuent l'inflammation (diminution des concentrations de IL-1 et IL-18 par une moindre activation du NLRP3), indépendamment de la diminution du taux de cholestérol (28). Dans l'étude FOURIER testant l'efficacité de l'évocolumab, un inhibiteur de la PCSK9, Bohula et coll. ont exploré si l'association de l'inflammation et du risque d'événements CV persiste même à de très faibles niveaux de LDL-C. Chez les patients avec un LDL-C < 20 mg/dL un mois après la randomisation, il existait encore un gradient de risque en fonction des valeurs de hs-CRP basale allant de < 1, 1-3 et > 3 mg/l avec un taux d'événements de 9,0 %, 10,8 % et 13,1 %, respectivement. Cela soutient le concept d'un risque inflammatoire indépendant des niveaux de LDL-C (29).

3) MÉTHOTREXATE

Le méthotrexate (MTX), antimétabolite bien connu, est également un anti-inflammatoire largement utilisé pour le traitement des troubles inflammatoires chroniques. À faibles doses, ses propriétés anti-inflammatoires sont maintenues, ce qui en fait un médicament efficace et bien toléré. L'essai clinique CIRT («Cardiovascular Inflammation Reduction Trial») a été conçu pour évaluer les résultats du MTX à faible dose (LD-MTX) sur les événements CV chez les patients atteints d'athérosclérose chronique, de diabète ou de syndrome métabolique (30). La plupart des patients inclus avaient déjà subi une revascularisation coronaire et avaient été traités par un traitement préventif standard avant la randomisation. Le taux de LDL-C basal moyen était de 68 mg/dL et celui d'hsCRP de 1,6 mg/L. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un manque de bénéfice du LD-MTX dans la prévention des événements CV majeurs ou de la mortalité toute cause (18). Le LD-MTX n'a eu aucun effet sur les biomarqueurs ou médiateurs inflammatoires (niveaux d'IL-6, de CRP ou d'IL-1 β), ce qui peut expliquer le manque de bénéfice clinique chez les patients atteints de coronaropathie.

4) ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

Dans les années 1990, de nouveaux AINS plus sélectifs pour COX-2 ont été développés dans l'espoir de réduire les effets secondaires associés à l'inhibition de COX-1, tout en conservant l'activité anti-inflammatoire. La COX-2 a une activité augmentée dans les plaques d'athérosclérose (31, 32). Elle favorise la synthèse de prostacycline (PGI₂) qui est vasodilatatrice et réduit l'accumulation de cellules pro-inflammatoires Th1 dans la plaque d'athérosclérose (33). Chez l'animal, les inhibiteurs de COX-2 (coxibs) ont été associés à des résultats discordants, allant d'une diminution du développement précoce de l'athérosclérose (via réduction de l'expression des protéines ICAM et VCAM) à un effet pro-athérogène (34, 35). En clinique, il s'est avéré que les coxibs (célécoxib, rofécoxib retiré du marché en 2004), tout comme les AINS (diclofénac, ibuprofène, naproxène), augmentent le risque d'événements thromboemboliques (AVC, IDM) (34). L'étude PRECISION («Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen») a étudié l'innocuité CV du célécoxib, toujours commercialisé, en comparaison avec deux AINS classiques, l'ibuprofène et le naproxène, chez des patients souffrant d'ar-

throse ou d'arthrite rhumatoïde et qui avaient un risque accru de développer une maladie CV (35). L'utilisation de célécoxib n'était pas associée à un risque de maladies CV plus élevé que l'ibuprofène ou le naproxène. Cette étude a également montré que le risque associé aux AINS est le plus grand lors des toutes premières semaines d'utilisation et est lié à l'augmentation des doses. Une récente méta-analyse a montré que l'augmentation en pourcentage absolu d'IDM associé à la prise d'AINS se situe entre 0,2 % et 1 % par an. Le risque absolu d'événements CV associés à l'utilisation régulière des AINS est donc relativement faible, ce qui est plutôt rassurant pour les personnes qui doivent en utiliser chroniquement (36).

5) CANAKINUMAB

L'IL-1 β est impliquée de manière critique dans l'athérosclérose et induit la production d'IL-6 et, par la suite, de CRP. L'étude CANTOS («Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study») a évalué si la réduction de l'inflammation en neutralisant l'IL-1 β avec le canakinumab (50, 150, 300 mg), un anticorps monoclonal entièrement humain, chez les patients ayant déjà présenté un IDM et avec des taux plasmatiques élevés de hs-CRP (≥ 2 mg/l) réduirait le risque de récurrence d'événements CV au-delà des thérapies de prévention secondaire standard. Bien qu'aucun changement du LDL-C n'ait été observé, l'utilisation du canakinumab a entraîné des réductions importantes et dose-dépendantes de la CRP et de l'IL-6. Les patients traités par canakinumab atteignant des concentrations de hs-CRP < 2 mg/l ont présenté une réduction de 25 % des événements CV indésirables majeurs (MACE) et une diminution de 31 % de la mortalité CV et de la mortalité toutes causes, cette dernière s'expliquant en partie par une réduction concomitante des décès par cancer du poumon. En revanche, plus de décès par infections ont été détectés dans le groupe canakinumab par rapport au placebo, ce qui pourrait contrebalancer la diminution des événements CV au cours du temps (37).

6) COLCHICINE

En diminuant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18, et secondairement la production d'IL-6 et de CRP, à travers le blocage de l'inflammasome NLRP3 activé par les cristaux de cholestérol, et en réduisant la motilité et l'adhérence des globules blancs, la colchicine réduit l'inflammation. Plusieurs essais ont confirmé un effet bénéfique de la colchicine sur la maladie coronaire. L'essai LoDoCo

(«Low-Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease») a testé la colchicine dans une cohorte de patients atteints d'une maladie coronarienne stable recevant de l'aspirine et/ou du clopidogrel et des statines. Le traitement avec 0,5 mg par jour de colchicine a significativement réduit la prévalence des événements CV (4,5 %) par rapport au placebo (16,0 %), avec peu d'effets secondaires intestinaux (38). De même, dans l'étude COLCOT («COLchicine Cardiovascular Outcome Trial»), le traitement par la colchicine à raison de 0,5 mg par jour par rapport au placebo sur une période de deux ans, chez des patients après un infarctus du myocarde, a entraîné une réduction relative de 23 % du critère d'évaluation principal de l'étude (IDM, AVC, arrêt cardiaque réanimé, hospitalisation pour angor conduisant à une revascularisation urgente et décès) (39). Une méta-analyse récente, examinant quatre essais cliniques randomisés, incluant plus de 10.000 patients dans deux études dans la maladie coronarienne stable (LoDoCo et LoDoCo2) et deux dans le syndrome coronarien aigu (COLCOT et l'«Australian COPS Randomized Clinical Trial»), a confirmé l'effet bénéfique de la colchicine en prévention secondaire (40). Dans les nouvelles directives européennes sur la prévention secondaire de 2021, la colchicine à faible dose (0,5 mg par jour) a été retenue en classe IIb dans la prévention secondaire des MCV, en particulier si les autres facteurs de risque sont insuffisamment contrôlés ou si des événements CV récurrents surviennent sous un traitement optimal (41).

7) ANAKINRA

L'IDM avec sus-décalge du segment ST (STEMI) est associé à une réponse inflammatoire aiguë intense et à un risque d'insuffisance cardiaque dépendant de la taille de l'IDM. Des études précliniques ont montré que l'anakinra, un antagoniste recombinant des récepteurs de l'IL-1, neutralisant ainsi l'activité biologique de l'IL-1 α et de l'IL-1 β , améliore la guérison du myocarde, diminue la perte de cardiomyocytes, atténue le remodelage indésirable et la survenue d'insuffisance cardiaque dans l'IDM expérimental chez l'animal. Trois essais cliniques pilotes (VCUART, «Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial») ont montré que le blocage de l'IL-1 avec de l'anakinra pendant 14 jours chez les patients atteints de STEMI réduit l'incidence d'une nouvelle apparition d'insuffisance cardiaque ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque un an après un STEMI (42).

8) ZILTIVÉKIMAB

L'interleukine6 (IL-6) est apparue progressivement comme un facteur essentiel dans l'athéromatose. L'étude RESCUE («IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk») a montré que le ziltivékimab, un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le ligand de l'IL-6, réduit de manière sûre et efficace les biomarqueurs de l'inflammation et de la thrombose chez les patients à haut risque CV (43).

CONCLUSION

L'inflammation est intimement liée à l'initiation et à la progression de l'athérosclérose. Ces dernières années, la recherche a particulièrement progressé démontrant que l'inflammation chronique de la paroi artérielle est favorisée par les réponses immunitaires innées et adaptatives et est entretenue par des mécanismes complexes impliquant des cytokines pro-inflammatoires via la voie de l'inflammasome. Plusieurs études ont démontré que l'inhibition de la cascade inflammatoire à différentes étapes permet de réduire les événements et la mortalité d'origine CV. Une confirmation supplémentaire et une évaluation minutieuse de l'équilibre entre les avantages et les effets indésirables sont encore nécessaires avant que les directives internationales puissent approuver l'utilisation de ces thérapies pour la prévention secondaire des maladies CV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunol* 2011;**12**:204-12.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;**407**:233-41.
3. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: will all atherosclerosis patients soon be treated with combination lipid-lowering and inflammation-inhibiting agents? *Circulation* 2020;**141**:787-9.
4. Navarro-Cano G, del Rincón I, Pogossian S, et al. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:2425-33.
5. Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, et al. Athérosclérose au cours du lupus érythémateux systémique. *Presse Med* 2014;**43**:1034-47.
6. Horvath GL, Schrum JE, de Nardo CM, Latz E. Intracellular sensing of microbes and danger signals by the inflammasomes. *Immunol Rev* 2011;**243**:119-35.
7. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;**10**:417-26.
8. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:3328.

9. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010;**5**:e11765.
10. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Inflammation as a precursor of atherothrombosis, diabetes and early vascular aging. *Int J Mol Sci* 2022;**23**:963.
11. DUEWELL P, KONO H, RAYNER K, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;**464**:1357-61.
12. Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. *Heart Vessels* 2016;**31**:1218-29.
13. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1454-71.
14. Libby P. Targeting inflammatory pathways in cardiovascular disease: the Inflammasome, interleukin-1, interleukin-6 and beyond. *Cells* 2021;**10**:951.
15. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development. *Arch Med Res* 2015;**46**:339-50.
16. Pothineni NV, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/38/43/3195/3958174>.
17. Aherrahrou R, Guo L, Nagraj VP, et al. Genetic regulation of atherosclerosis-relevant phenotypes in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2020;**127**:1552-65.
18. Rafeian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014;**5**:927-46.
19. Lorenzatti AJ. Anti-inflammatory treatment and cardiovascular outcomes: results of clinical trials. *Eur Cardiol* 2021;**16**:e15.
20. Ridker PM. A Test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:712-23.
21. Byrne RA, Collieran R. Aspirin for secondary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2020;**395**:1462-3.
22. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;**321**:129-35.
23. Zhang L, Li T, Miao X, et al. Aspirin suppresses NFκB1 expression and inactivates cAMP signaling pathway to treat atherosclerosis. *Biofactors* 2019;**45**:343-54.
24. Lu L, Liu H, Peng J, et al. Regulations of the key mediators in inflammation and atherosclerosis by spirin in human macrophages. *Lipids Health Dis* 2010;**9**:16.
25. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko AV, et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol* 2018;**104**:114-24.
26. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;**379**:1509-18.
27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195-207.
28. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;**103**:1933-5.
29. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. *Circulation* 2018;**138**:131-40.
30. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;**380**:752-62.
31. Schönbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999;**155**:1281-91.
32. Hong BK, Kwon HM, Lee BK, et al. Coexpression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in human aortic atherosclerotic lesions. *Yonsei Med J* 2000;**41**:82-8.
33. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;**332**:1302-8.
34. Jacob S, Laury-Kleintop L, Lanza-Jacoby S. The select cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib reduced the extent of atherosclerosis in apo E-/- mice. *J Surg Res* 2008;**146**:135-42.
35. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;**375**:2519-29.
36. Bally M, Dendukuri N, Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;**357**: j1909.
37. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1119-31.
38. Nidorf SM, Fiolet AT, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1838-47.
39. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J* 2020;**41**:4092-9.
40. Fiolet AT, Opstal TS, Mosterd A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2021;**42**:2765-75.
41. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227-337.
42. Abbate A, Wohlford GF, del Buono MG, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;pvab075.
43. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;**397**:2060-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Lancellotti P, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be