



NOUVELLE

Petites doses d'interleukine 2

Un espoir d'immunothérapie après un infarctus du myocarde

Alain Tedgui¹, Ziad Mallat^{1,2}

► Les maladies cardiovasculaires, en particulier l'athérosclérose, sont désormais considérées comme des maladies immuno-inflammatoires chroniques [1]. L'accumulation sous-endothéliale de lipoprotéines riches en apolipoprotéine B-100 (apoB100), notamment les lipoprotéines de basse densité (*low-density lipoproteins*, LDL), entraîne l'activation de l'endothélium sous l'effet de LDL oxydées, favorisant ainsi le recrutement de cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Les macrophages et les lymphocytes T pro-inflammatoires produisent alors des cytokines, telles que l'interleukine-1 β , l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale TNF- α et l'interféron γ , qui entretiennent l'inflammation locale, stimulent la croissance des plaques d'athérome et contribuent à leur fragilisation.

Le rôle causal de l'inflammation est aujourd'hui confirmé par la corrélation entre ses marqueurs systémiques, comme la protéine C-réactive ultrasensible, et le risque cardiovasculaire, ainsi que par l'efficacité des thérapies anti-cytokines. Les premières stratégies de modulation de l'inflammation se sont concentrées sur l'immunité innée, en particulier sur l'axe des interleukines 1 et 6. L'essai CANTOS a ainsi apporté une

preuve de concept majeure en faveur de l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose : le canakinumab, un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-1 β , réduit significativement la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et un taux élevé de protéine C-réactive ultrasensible témoignant d'une inflammation persistante [2]. Toutefois, cette approche soulève la question du rapport bénéfice-risque à long terme. L'interleukine-1 étant un acteur central de la défense anti-infectieuse, son inhibition prolongée majore le risque infectieux. Par ailleurs, bien que la colchicine ait confirmé l'intérêt de l'approche anti-inflammatoire dans la maladie coronarienne stable, son efficacité après un infarctus aigu du myocarde n'a pas été prouvée [3]. Enfin, des études évaluant l'efficacité d'inhibiteurs de l'interleukine-6 sont actuellement en cours afin d'affiner le ciblage de cette voie de l'immunité innée chez les personnes atteintes de maladie cardiovasculaire. Dans ce contexte, le rôle majeur des lymphocytes T régulateurs (Treg) dans la protection immunitaire, dont la découverte a été honorée par le prix Nobel de

¹Université Paris Cité, Inserm U970, Paris centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Paris, France.

²Division of cardiovascular medicine, Department of medicine, Université de Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni.

alain.tedgui@inserm.fr

ziad.mallat@inserm.fr

physiologie ou médecine en 2025, tient une place essentielle. Ces lymphocytes CD4⁺, caractérisés par la présence de la chaîne α du récepteur de l'interleukine-2 (CD25) et du facteur de transcription FoxP3, maintiennent la tolérance immunitaire et empêchent l'activation excessive du système immunitaire. Ils exercent leur fonction par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (interleukine-10, facteur de croissance TGF- β), par l'inhibition directe des lymphocytes T effecteurs (Th1, Th17), ainsi que par la modulation de l'activité des macrophages et des cellules dendritiques.

Il y a plus de 25 ans, notre équipe a montré que ces deux cytokines, interleukine-10 et TGF- β , possèdent de puissantes propriétés anti-athérogéniques dans des modèles murins expérimentaux d'athérosclérose [4, 5]. Nous avons ensuite montré que la déplétion des lymphocytes Treg accélère la progression de l'athérosclérose et augmente la fragilité des plaques d'athérome [6]. Inversement, la supplémentation *in vivo* en lymphocytes Treg purifiés à partir de la rate [6] ou en lymphocytes Treg de type 1 producteurs d'interleukine-10 [7] réduit l'athérosclérose et stabilise les plaques d'athérome. Chez l'Homme, les mala-

dies cardiovasculaires s'accompagnent fréquemment d'un déficit quantitatif ou fonctionnel des lymphocytes Treg, entraînant un déséquilibre en faveur des réponses pro-inflammatoires. Ce déséquilibre contribue non seulement à la progression de l'athérosclérose, mais également au remodelage cardiaque pathologique dans l'insuffisance cardiaque, *via* une inflammation persistante et une fibrose du myocarde [8]. Ces constats nous ont conduits à explorer le rôle des lymphocytes Treg dans d'autres affections vasculaires, telles que l'anévrisme [9] ou l'ischémie critique du membre inférieur [10], et à concevoir des stratégies de stimulation directe des lymphocytes Treg par l'administration sous-cutanée continue de peptides d'apoB en l'absence d'adjuvant [11].

En s'appuyant sur les données précliniques et l'expérience acquise dans les maladies auto-immunes, montrant que l'administration de faibles doses d'interleukine-2 peut augmenter le nombre de lymphocytes Treg circulant dans le sang [12], l'équipe dirigée par Ziad Mallat à Cambridge (Royaume-Uni) a évalué la pertinence médicale de cette immunothérapie chez des personnes atteintes d'athérosclérose. Dans un premier temps, l'essai LILACS, étude de phase 1b/2a, a établi la sécurité et l'efficacité biologique d'une faible dose d'interleukine-2 (aldesleukine) chez des individus atteints de maladie coronarienne [13]. Plus récemment, l'essai IVORY, portant sur 60 patients, a évalué si l'expansion des lymphocytes Treg induite par de faibles doses d'interleukine-2 réduisait l'inflammation vasculaire chez des patients présentant des syndromes coronariens aigus associés à des taux élevés de protéine C-réactive ultrasensible [14]. Les résultats montrent que l'aldesleukine à faible dose augmente efficacement (en moyenne de plus de 40 % par rapport au placebo) le nombre de lymphocytes Treg, et réduit significativement l'inflammation vasculaire, telle que mesurée au début et à la fin du traitement de huit semaines par la tomographie par émission de positons

au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose couplée à la tomodensitométrie (TÉP-TDM). L'effet thérapeutique de l'interleukine-2 à faible dose était d'autant plus marqué que l'inflammation initiale était forte. Après un peu plus de deux ans de suivi, aucun patient traité par aldesleukine n'a présenté de récurrence d'évènement cardiovasculaire majeur, alors que quatre patients en ont présenté dans le groupe placebo, un résultat préliminaire encourageant.

L'immunothérapie ciblant les lymphocytes Treg présente plusieurs avantages potentiels par rapport aux autres approches anti-inflammatoires dans les maladies cardiovasculaires. En premier lieu, les lymphocytes Treg favorisent la résolution des processus inflammatoires par des mécanismes multiples, qui ne se limitent pas aux voies impliquant les interleukines 1 et 6 : cela permet ainsi de mieux prendre en compte l'hétérogénéité des réponses inflammatoires dans ces maladies. Deuxièmement, l'expansion des lymphocytes Treg semble plus sûre que l'inhibition directe des voies pro-inflammatoires en amont, qui sont essentielles à la défense contre les infections. L'essai IVORY et d'autres études utilisant de faibles doses d'interleukine-2 n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque infectieux, probablement en raison de l'expansion sélective des lymphocytes Treg, qui préserve la compétence immunitaire contre les agents pathogènes tout en renforçant spécifiquement les mécanismes régulateurs de l'inflammation. Une autre question importante concerne le risque d'altération de l'immunité antitumorale et d'augmentation du risque de cancer. Or, l'essai CANTOS a montré une réduction substantielle des décès par cancer du poumon, suggérant que certaines formes de modulation de l'inflammation pourraient avoir des effets anticancéreux [15]. Néanmoins, la relation entre lymphocytes Treg, inflammation et cancer chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire mérite des investigations supplémentaires.

En conclusion, ces résultats de l'essai thérapeutique de phase 2 suggèrent que l'immunomodulation par l'interleukine-2

à faible dose pourrait représenter un réel progrès dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus. Des essais de phase 3, de plus grande envergure, sont désormais nécessaires afin de confirmer le bénéfice à long terme de cette nouvelle approche d'immunothérapie dans les maladies cardiovasculaires. ♦

Low-dose interleukin-2: A potential immunotherapy for post-myocardial infarction patients

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- Libby P, Soehnlein O. *Immunity* 2025 ; 58 : 2383-401.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1119-31.
- Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, et al. Colchicine in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2025 ; 392 : 633-42.
- Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999 ; 85 : e17-24.
- Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, et al. Inhibition of transforming growth factor- β signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res* 2001 ; 89 : 930-4.
- Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006 ; 12 : 178-80.
- Mallat Z, Gojova A, Brun V, et al. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2003 ; 108 : 1232-7.
- Weirather J, Hofmann UD, Beyersdorf N, et al. Foxp3⁺ CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circ Res* 2014 ; 115 : 55-67.
- Ait-Oufella H, Wang Y, Herbin O, et al. Natural regulatory T cells limit angiotensin II-induced aneurysm formation and rupture in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013 ; 33 : 2374-9.
- Zouggari Y, Ait-Oufella H, Waeckel L, et al. Regulatory T cells modulate postischemic neovascularization. *Circulation* 2009 ; 120 : 1415-25.
- Herbin O, Ait-Oufella H, Yu W, et al. Regulatory T-cell response to apolipoprotein B100-derived peptides reduces the development and progression of atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 ; 32 : 605-12.
- Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2067-77.
- Zhao TX, Sriranjani RS, Tuong ZK, et al. Regulatory T-cell response to low-dose interleukin-2 in ischemic heart disease. *N Engl J Med Evid* 2022 ; 1 : EVID0a2100009.
- Sriranjani-Rothwell RS, Zhao TX, Hoole SP, et al. Anti-inflammatory therapy with low-dose IL-2 in acute coronary syndromes: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 2026 ; 32 : 624-32.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 ; 390 : 1833-42.