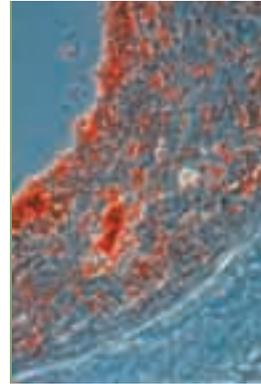


Aspects infectieux de l'athérosclérose

Benjamin Wyplosz, Loïc Capron

>Foyer d'inflammation chronique, la plaque d'athérome est considérée comme une réponse à des agressions. Supprimer les causes irritatives semble être un excellent moyen de prévenir la maladie: maîtriser l'infection fait ainsi partie des solutions examinées pour résoudre le défi étiologique de l'athérosclérose. De manière directe ou non, spécifique ou non, diverses infections virales ou bactériennes sont soupçonnées de déclencher ou de favoriser la formation ou les complications des plaques. Aucune de ces pistes n'a pourtant encore atteint le niveau de preuve autorisant autre chose que des spéculations: traitements anti-infectieux ou vaccinations antimicrobiennes pour améliorer la maîtrise de la maladie coronarienne ne sont aujourd'hui que de riches, mais lointaines, espérances. <



B. Wyplosz: Université René Descartes (Paris 6), Département de médecine interne, Hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France, et Unité de biologie des interactions cellulaires, URA CNRS 1960, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

L. Capron: Département de médecine interne, Hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France.

loic.capron@egp.ap-hop-paris.fr

tions» qui en déclenchent la formation. Aux côtés des explications hémodynamiques et diététiques, l'infection fut assez tôt considérée. F.J. Nieto [2] cite un article

français paru en 1889, intitulé «Artérites infectieuses expérimentales». Ayant infecté par *Salmonella typhi* des lapins dont l'artère carotide avait été lésée à l'aide d'un stylet, Gilbert et Lion concluaient: «Ainsi se trouve expérimentalement vérifiée cette idée médicale, relativement nouvelle, d'après laquelle l'infection mériterait une place importante dans l'étiologie de l'artérite humaine athéromateuse».

À la suite des travaux d'Anitschkov et Chalotov (1913), le cholestérol a progressivement dominé la vision étiopathogénique de l'athérosclérose: la plupart des autres explications ont été reléguées dans l'ombre, et l'interrogation étiologique primordiale de R. Virchow a presque entièrement été éclipsée. À partir des années 1970, l'intérêt pour ces questions s'est ravivé avec la renaissance de l'idée inflammatoire (*response to injury hypothesis* de R. Ross), puis avec le constat que les interventions visant à diminuer la concentration du cholestérol sanguin, même les plus puissantes (statines), n'assurent qu'une protection incomplète contre les complications de l'athérosclérose.

Parmi les pistes s'étant rouvertes au cours des 25 dernières années, l'infection a d'abord été considérée

La plaque d'athérosclérose étant considérée comme une lésion inflammatoire, il convient de rechercher les agressions à l'origine de cette réaction afin de développer des mesures préventives plus efficaces. Les causes de l'athérosclérose sont diversement évaluées [1]. Pour certains, l'épidémiologie a mis au jour plusieurs grands facteurs de risque - anomalies lipidiques, hypertension artérielle, tabagisme, diabète - qui constituent les leviers sur lesquels il faut agir plus diligemment pour juguler la maladie; nous savons quoi faire, mais ne le faisons pas encore suffisamment bien. Pour d'autres, cette prévention est imparfaite parce qu'elle n'est pas complète: des déterminants essentiels de l'athérosclérose nous échapperaient encore, qu'il faut nous obstiner à identifier. L'explication infectieuse de l'athérosclérose s'inscrit dans ce contexte d'insatisfaction étiologique.

Historique de l'hypothèse infectieuse

Au milieu du XIX^e siècle, ayant identifié le caractère inflammatoire des plaques athéroscléreuses, Rudolf Virchow invita les pathologistes à découvrir les «irrita-

comme l'une des plus improbables. L'article fondateur a été publié en 1978 [3]: l'infection de poulets avec un herpèsvirus (virus de la maladie de Marek) induit des lésions combinant un épaissement fibreux et un dépôt de lipides dans les artères. Ces plaques d'«athéro-artériosclérose ressemblant de près à celles des humains» survenaient chez les animaux infectés, qu'une hypercholestérolémie ait ou non été induite par un régime.

En 1988, une petite série cas-témoins finlandaise [4] a décrit une association entre l'existence d'une maladie coronaire et une séropositivité contre une bactérie caractérisée en 1986, *Chlamydia pneumoniae*. Une douzaine d'études ont ensuite montré la trace fréquente de ce micro-organisme dans les plaques athéroscléroseuses humaines [5]. En 1994, une autre série annonçait une association entre maladie coronaire et infection par *Helicobacter pylori* [6]. Publiés en 1997, deux essais cliniques pilotes [7, 8] ont suggéré qu'un traitement antibiotique par macrolide améliore le pronostic de la maladie coronaire. Malgré leurs imperfections, ils ont grandement stimulé l'intérêt pour l'hypothèse infectieuse de l'athérosclérose, car ils faisaient miroiter ses potentialités thérapeutiques.

Théories de l'hypothèse infectieuse

Trois modèles permettent de faire intervenir une infection dans une maladie inflammatoire chronique telle que l'athérosclérose (Figure 1).

Le premier, le plus simple, considère qu'un micro-organisme est la cause directe et spécifique de l'inflammation, par sa présence permanente ou transitoire dans le tissu lésé. Le deuxième modèle fait intervenir la notion indirecte, mais spécifique, de mimétisme antigénique: la maladie serait la conséquence d'une réaction croisée, auto-immune, liée à une communauté antigénique entre des épitopes microbiens et ceux du tissu lésé [9], mécanisme incriminé dans des maladies telles que le rhumatisme articulaire aigu avec le streptocoque A ou dans les arthrites réactionnelles consécutives à diverses infections. Le troisième modèle conçoit l'intervention des agents infectieux comme indirecte et non spécifique: toute infection, quelles qu'en soient la localisation et la nature microbienne, déclenche une réaction inflammatoire générale qui active les lésions athéroscléroseuses focales. La survenue d'accidents coronaires peut s'associer à diverses infections, notamment dentaires [10], avec une corrélation entre charge infectieuse globale et gravité de l'athérosclérose [11].

Si l'on s'en tient au premier modèle, l'histoire naturelle de l'athérosclérose, qui se déroule sur plusieurs dizaines

d'années, de la naissance à l'âge adulte, ainsi que sa forte prévalence dans la population, conduisent à incriminer des micro-organismes ayant un profil particulier (Tableau 1): large répartition épidémique, tropisme pour la paroi artérielle, facultés de rémanence, de latence et de récurrence, capacité de rythmer les cycles évolutifs des plaques (rupture, thrombose-hématome, incorporation). Les micro-organismes incriminés possèdent ces caractères de façon complète (herpèsvirus, et particulièrement le 5^e herpèsvirus humain, cytomégalovirus) ou partielle (*C. pneumoniae*, *H. pylori*).

Quatre catégories d'arguments peuvent étayer la participation d'un micro-organisme à l'athérosclérose: épidémiologiques, anatomopathologiques, expérimentaux et thérapeutiques (Tableau 1).

Épidémiologie

Les infections passées ou en cours déterminent la présence d'anticorps dans le sang. Il est donc possible de rechercher des associations entre la signature sérologique d'une infection microbienne et l'existence (études cas-témoins) ou la survenue (études prospectives de cohorte) d'une maladie coronaire. Cette méthode a mené à impliquer *C. pneumoniae* [4] ou *H. pylori* [6]. Toutefois, l'épidémiologie établit des associations statistiques où le lien de causalité n'est jamais qu'une interprétation parmi d'autres [1]. Les données sont sujettes à des biais, dont le plus pernicieux est celui de la publication qui donne priorité aux résul-

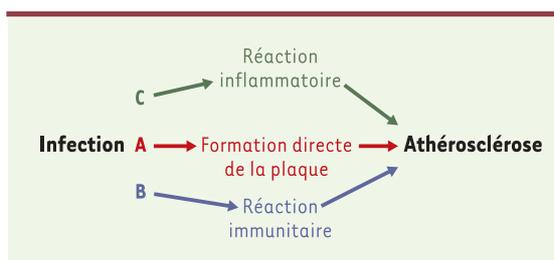


Figure 1. Liens possibles entre infection et athérosclérose.

A. Lien direct et spécifique: le microbe infecte la paroi artérielle et y déclenche la formation ou la progression de la plaque. **B.** Lien indirect et spécifique: le microbe déclenche une réaction immunitaire dirigée contre ses antigènes, dont certains ont une parenté (mimétisme antigénique) avec des composants de la paroi artérielle, induisant un phénomène d'auto-immunité. **C.** Lien indirect et non spécifique: toute infection peut déclencher une réaction inflammatoire systémique contribuant, par ses médiateurs moléculaires et cellulaires, à attiser le foyer inflammatoire athéroscléroseux.

tats positifs. Dans le cas des agents infectieux, la sensibilité et la spécificité diagnostiques des résultats sérologiques sont imparfaites, et parfois encore incomplètement connues (cas de *C. pneumoniae*) [5]. Il peut également être très difficile de mettre en évidence une corrélation épidémiologique quand la prévalence du marqueur étudié est très élevée, comme c'est le cas des sérologies positives pour des agents infectieux fort répandus. Tout cela explique les contradictions existant entre les nombreuses études publiées pour les trois micro-organismes principalement suspectés. Les enquêtes prospectives de cohorte fournissent quant à elles les résultats les plus fiables: pour *C. pneumoniae*, qui est actuellement l'agent le plus étudié, aucune étude n'a encore confirmé l'association entre une sérologie positive et la survenue d'accidents coronaires [12]. Dans l'ensemble, les renseignements étiologiques fournis par la sérologie sont discordants et peu fiables. D'autres approches sont en cours d'évaluation, telles que la détection dans le sang des agents infectieux eux-mêmes, par amplification génique [13].

Anatomie pathologique

La participation d'un agent infectieux à l'athérosclérose devient digne de considération si des traces spécifiques de sa présence dans les plaques humaines sont détectées: protéines (par immunohistochimie), séquences nucléotidiques (par hybridation *in situ* ou par amplification génique), isolement et culture du micro-organisme complet. En 1997, J. Danesh *et al.* [14] ont fourni la synthèse d'une situation qui a peu

varié depuis [5]: avec l'une ou l'autre des trois méthodes susdites, *C. pneumoniae* a été détectée 10 fois plus souvent (intervalle de confiance à 95%, 5-22) dans les plaques que dans les zones d'artère saine; quant au cytomégalovirus, le contraste obtenu par la méthode de l'amplification génique n'est que de 2,5 (1,6-3,8). Deux études [15, 16] ont rapporté la présence d'*H. pylori* par amplification génique dans 44% des plaques, contre 0% dans les zones saines examinées. Il n'y a pas de corrélation solidement établie entre le stade ou l'extension de l'athérosclérose coronaire et la détection de *C. pneumoniae* dans les lésions; au moins cinq équipes sont parvenues à cultiver *C. pneumoniae* à partir de plaques d'athérosclérose humaine [5].

Ces résultats prouvent un tropisme des trois micro-organismes pour les plaques, mais n'y établissent pas leur implication pathogénique. L'explication peut être un vagabondage inoffensif au sein de cellules inflammatoires capturées dans la plaque [17]. *A contrario*, l'absence d'un micro-organisme dans la plaque n'exclut pas formellement sa participation à son déclenchement. S'ajoute à cela que la détection des gènes microbiens dans les lésions est perturbée par la mauvaise reproductibilité des méthodes utilisées. Malgré sa force persuasive, l'argument anatomopathologique doit donc être manié avec discernement.

Modèles expérimentaux

Le modèle du poulet infecté par le virus de la maladie de Marek a déclenché la renaissance de l'hypothèse

	Cytomégalovirus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
Caractéristiques microbiologiques			
Large répartition	Oui	Oui	Oui
Tropisme artériel	Oui	Oui	Possible
Rémanence/latence	Oui	Oui	?
Récurrence	Oui	?	Non
Preuves en faveur d'un rôle étiologique			
Épidémiologie	±	±	±
Anatomie pathologique	++	+++	+
Expérimentation	+++	++	0
Thérapeutique	0	±	?

Tableau 1. Les trois principaux agents infectieux impliqués dans l'athérosclérose. 0: absence de données; ?: données incertaines; ±: données contradictoires; + à +++: arguments probants, de force croissante.

infectieuse en 1978 [3]. La vaccination à l'aide d'un herpèsvirus de la dinde peut très efficacement protéger les poulets contre l'infection par le virus de la maladie de Marek et contre les lésions artérielles qu'il provoque dans ce modèle [18]. Cela illustre la distance qui existe entre les brillantes solutions conçues au laboratoire et la réalité de l'athérosclérose humaine. Des vaccins contre *C. pneumoniae*, *H. pylori* ou le cytomégalovirus sont en cours de mise au point, mais ils posent déjà les délicats problèmes de leur éventuelle et futuriste application à la prévention de l'athérosclérose [19]. La même distance est à respecter dans les déductions tirées de l'expérimentation cellulaire ou animale: elle ne manipule que des modèles incomplets de la maladie humaine, et sert surtout à animer l'élaboration de l'hypothèse infectieuse et à établir des concepts qu'il convient toujours de vérifier laborieusement dans leurs lointaines applications cliniques. De très nombreux travaux expérimentaux ont été publiés, exploitant tous l'idée que l'inflammation dans l'athérosclérose pourrait avoir une origine microbienne [20, 21].

Thérapeutique

La preuve thérapeutique est celle qui pèse le plus lourd pour les médecins et les malades. La piste infectieuse a abouti à l'essai d'antibiotiques actifs contre *C. pneumoniae* (macrolides) dans la prévention secondaire de la maladie coronaire (à l'exception de l'étude STAMINA* [22], qui a aussi employé l'amoxicilline contre *H. pylori*). Les résultats des huit études publiées sont

résumés dans le *Tableau II* pour la maladie coronaire aiguë [8, 22-25], et dans le *Tableau III* pour la maladie coronaire stable (antécédent d'infarctus du myocarde) [7, 26-28]. L'enthousiasme éveillé par les deux premières publications [7, 8] mérite à présent d'être sérieusement modéré. D'autres essais sont en cours avec l'azithromycine (ACES, n=4 000; MARBLE, n=1 300) ou une quinolone (gatifloxacine, PROVE-IT, n=4 200) en monothérapie. Toutefois, on peut déjà conclure qu'un macrolide est peut-être discrètement efficace dans la maladie coronaire aiguë, mais ne l'est sans doute pas dans la maladie coronaire stable.

Tous les essais publiés ont eu recours à un macrolide seul pour neutraliser *C. pneumoniae*, qui est considéré comme directement impliquée dans la réaction d'inflammation chronique caractéristique de l'athérosclérose. Cette stratégie peut avoir été insuffisante. Bien que l'azithromycine soit active sur les souches «artérielles» de *C. pneumoniae* [29], et qu'elle ait probablement une diffusion satisfaisante dans le plasma et le tissu artériel [30], elle peut être inactive sur les bactéries présentes dans les macrophages et les cellules musculaires de la plaque. En effet, dans des conditions hostiles (en particulier en présence d'interféron γ), les espèces de *Chlamydia* peuvent entrer dans un état de quiescence dont il est difficile de les sortir [31]. Elles gagneraient ainsi une capacité de persistance tissulaire associée à une faible activité métabolique qui leur permettrait aussi d'échapper à l'action des antibiotiques: l'azithromycine n'inhibe pas le développement de *C. pneumoniae* dans les macrophages infectés en cul-

Références	Contexte	N patients Témoins-traités	Traitement	Recul moyen	Résultat
ROXIS, 1997 [8, 23]	Syndrome de menace sans onde Q	202 102-100	Rox: 300 mg/j × 30 j	6 mois	Bénéfice non significatif (a, b, d)
CLARIFY, 2002 [24]	Syndrome coronaire aigu	148 74-74	Clar: 500 mg/j × 85 j	1,5 ans	Bénéfice incertain (a, b, c, d, e)
STAMINA, 2002 [22]	Syndrome coronaire aigu	325 107-218	Azi: 500 mg/j × 3 j* ou amo: 1 g/j × 7 j*	1 an	Bénéfice significatif (a, b, d)
AZACS, 2002 [25]	Syndrome coronaire aigu	1 412 710-702	Azi: 500 mg/j × 1 j, puis 250 mg/j × 4 j	6 mois	Bénéfice nul (a, b, c)

Tableau II. Essais publiés ayant utilisé un antibiotique dans le traitement de la maladie coronaire aiguë. amo: amoxicilline; azi: azithromycine; clar: clarithromycine; rox: roxithromycine; (a): infarctus du myocarde non mortel; (b): décès de cause cardiovasculaire; (c): revascularisation coronaire urgente; (d): récurrence d'ischémie myocardique aiguë; (e): accident artériel cérébral.

* Dans l'étude STAMINA (*South Thames trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable angina*), qui visait *C. pneumoniae* ou *H. pylori*, le traitement par azithromycine ou par amoxicilline était accompagné d'un autre antibiotique (métronidazole, 800 mg/j) et d'un inhibiteur de pompe à protons (oméprazole, 40 mg/j) pendant 7 jours. *C. pneumoniae* n'est sensible ni à l'amoxicilline, ni au métronidazole.

ture, et la bactérie peut être cultivée à partir de monocytes circulants recueillis chez des malades traités par ce macrolide avant et après une coronarographie [32]. Si c'est aussi le cas dans les plaques, un traitement ne comportant qu'un seul antibiotique administré pendant une durée maximale de trois mois risque d'être insuffisant pour éradiquer une infection chronique ou, pire, est susceptible de sélectionner des mutants résistants, conduisant inéluctablement à un échec clinique. Dans les salpingites chroniques à *C. trachomatis*, le traitement antibactérien n'a d'ailleurs qu'une efficacité modeste ou nulle.

Conclusions

L'hypothèse infectieuse, fille de la conception inflammatoire de l'athérosclérose, jouit d'une bonne cohérence théorique, mais souffre encore de preuves insuffisantes. Longtemps considérée comme excentrique, elle motive désormais un volume rapidement croissant de recherches, avec l'espoir d'opposer de nouvelles armes thérapeutiques (médicaments anti-infectieux, et même vaccins) à un fléau qui n'est encore que partiellement jugulé.

La prévention secondaire de la maladie coronaire par un macrolide s'avère peu efficace (maladie aiguë, *Tableau II*) ou inefficace (maladie stable, *Tableau III*), mais il faut se garder de rayer trop précipitamment l'infection de la carte étiologique de l'athérosclérose: *C. pneumoniae* y garderait une place s'il se confirmait que les moyens d'attaque ont été insuffisants (trop faibles, brefs ou tardifs); sinon, *C. pneumoniae* pour-

rait n'avoir été que le faux coupable (vagabondage inoffensif [17]) d'une authentique inflammation infectieuse, et la recherche du vrai responsable, virus ou bactérie autre que *C. pneumoniae*, se justifierait toujours. L'intervention séquentielle de plusieurs agents infectieux reste une possibilité qui s'annoncerait comme bien difficile à débrouiller.

Actuellement, le plus solide enseignement à tirer de ce que nous savons est que l'étiologie de l'athérosclérose n'est que partiellement comprise: des déterminants majeurs restent à identifier. Toutefois, la piste infectieuse est ici à considérer certainement avec sérieux, c'est-à-dire à la fois sans dogmatisme ni précipitation. ♦

SUMMARY

Infectious features of atherosclerosis

As an inflammatory focus, the atherosclerotic plaque is viewed as a response to aggressions. Suppressing these causal injuries appears as the best means for preventing the disease. Infection is among the clues for answering the etiological challenge of atherosclerosis. Through direct or indirect, and specific or non specific pathways, some candidate viruses or bacteria are suspected to induce or stimulate plaque formation or complications. Yet, none of these working hypotheses has reached the level of proof required for establishing a valid concept. Although submitted to intensive investigations, anti-infectious drugs and antimicrobial vaccinations are still far-sighted expectations in the treatment and prevention of coronary artery disease. ♦

Référence	Contexte	N patients Témoins-traités	Traitement	Recul moyen	Résultat
1997 [7]	Survivants d'infarctus IgG = 1/32	60 20-40	Azi: 500 mg/j × 3 j (1 fois, ou 2 fois à 3 mois d'intervalle)	18 mois	Bénéfice significatif (a, b, c)
ACADEMIC, 2000 [26]	Survivants d'infarctus IgG = 1/16	302 150-152	Azi: 500 mg/j × 3 j, puis 500 mg/sem × 3 mois	2 ans	Bénéfice nul (a, b, c, d, e)
ISAR-3, 2001 [27]	Angioplastie + stent	1 010 506-504	Roxi: 300 mg/j × 4 sem	1 an	Bénéfice nul* (a, b, c)
WIZARD, 2002 [28]	Survivants d'infarctus IgG = 1/16	7 724 3 856-3 868	Azi: 600 mg/j × 3 j, puis 600 mg/sem × 3 mois	3 ans	Bénéfice nul (a, b, c, d)

Tableau III. Essais publiés ayant utilisé un antibiotique dans le traitement de la maladie coronaire stable. IgG: indique le titre d'immunoglobuline G requis pour l'inclusion dans le protocole, quand cette variable a été prise en compte dans le recrutement des patients; azi: azithromycine; roxi: roxithromycine; (a): infarctus du myocarde non mortel; (b): décès de cause cardiovasculaire; (c): revascularisation coronaire urgente; (d): récurrence d'ischémie myocardique aiguë; (e): accident artériel cérébral.

*L'objectif premier de l'essai était la prévention de la resténose sur stent, et non pas une diminution de l'incidence des accidents coronaires.

RÉFÉRENCES

1. Capron L. Étiologie de l'athérosclérose. *Rev Prat* 1999; 49: 2100-3.
2. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 937-48.
3. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 148: 335-40.
4. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-5.
5. Boman J, Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment strategies. *Clin Microb Rev* 2002; 15: 1-20.
6. Mendall M, Goggin P, Levy J, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-9.
7. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-7.
8. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B, for the ROXIS Study Group. Randomised trial of roxithromycin in non-Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
9. Epstein SE, Zhu JH, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G, Hajjar D. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1417-20.
10. Hujuel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-10.
11. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15-21.
12. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 208-12.
13. Smieja M, Chong S, Natarajan M, et al. Circulating nucleic acids of *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 596-600.
14. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
15. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001; 32: 385-90.
16. Farsak B, Yildirim A, Akyon Y, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4408-11.
17. Capron L. *Chlamydia* in coronary plaques: Hidden culprit or harmless hobo? *Nat Med* 1996; 2: 856-7.
18. Fabricant CG. Atherosclerosis: the consequence of infection with a herpesvirus. *Adv Vet Sci Comp Med* 1985; 30: 39-66.
19. Capron L. How to design vaccination trials to prevent atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: S558-9.
20. Morré SA, Stooker W, Lagrand WK, van den Brule AJC, Niessen HWM. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. *J Clin Pathol* 2000; 53: 647-54.
21. Gaydos CA. Growth in vascular cells and cytokine production by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 2000; 181: S473-8.
22. Stone AFM, Mendall MA, Kaski JC, et al. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002; 106: 1219-23.
23. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999; 20: 89-92.
24. Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, et al. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1555-60.
25. Cercek B. Azithromycin in acute coronary syndrome investigators. The effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome. Program and abstracts of the American College of Cardiology, 51st Annual Meeting, March 17-20, 2002. Atlanta, Georgia: American College of Cardiology, 2002 (abstract 405-3).
26. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease. Primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 2000; 102: 1755-60.
27. Neumann FJ, Kastrati A, Miethke T, et al. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2085-9.
28. Dunne M, O'Connor C, Pfeffer M, Muhlestein B, Gupta S, Yao L. Weekly intervention with zithromax for atherosclerosis and its related disorders (the WIZARD Study). Program and abstracts of the American College of Cardiology, 51st Annual Meeting, March 17-20, 2002. Atlanta, Georgia: American College of Cardiology, 2002 (abstract 405-4).
29. Gieffers J, Solbach W, Maass M. *In vitro* susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* strains recovered from atherosclerotic coronary arteries. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2762-4.
30. Schneider C, Diedrich H, Riedel KD, et al. *In vivo* uptake of azithromycin in human coronary plaque. *Am J Cardiol* 2000; 86: 789-91.
31. Beatty W, Morrison R, Byrne G. Persistent *Chlamydiae*: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58: 686-99.
32. Gieffers J, Füllgraf H, Jahn J, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation* 2001; 103: 351-6.

TIRÉS À PART

L. Capron