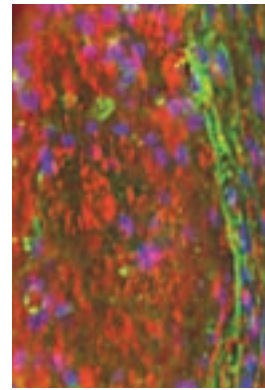


L'athérogenèse Une maladie dysimmunitaire

Aditi Varthaman, Jamila Khallou-Laschet,
Olivier Thauant, Giuseppina Caligiuri,
Antonino Nicoletti

> Les principaux acteurs de la réponse immunitaire adaptative sont impliqués lors du développement des lésions d'athérosclérose. Plusieurs antigènes cibles ont été identifiés. Il s'agit surtout de molécules du soi modifiées par le microenvironnement complexe de l'artère malade. Des lymphocytes T et des anticorps auto-réactifs ont été caractérisés. Si l'on ajoute que le transfert adoptif de lymphocytes est en mesure de moduler la maladie dans des modèles expérimentaux d'athérosclérose, les critères proposés par Witebsky et Rose pour définir une maladie comme étant auto-immune sont remplis. Cependant, ce processus pathologique présente des caractéristiques inédites pour une maladie auto-immune. Les défis thérapeutiques à venir devront s'attacher à renforcer les réponses protectrices tout en jugulant les réponses pathogènes. <



Inserm, UMR S 872,
Les Cordeliers, Paris,
F-75006 France ; Université
Pierre et Marie Curie-Paris 6,
UMR S 872, Les Cordeliers, Paris,
F-75006 France ; Université Paris
René Descartes, UMR S 872,
Les Cordeliers,
Paris, F-75006 France.
Inserm UMRS 681, Centre
de Recherche des Cordeliers,
15, rue de l'École de Médecine,
75006 Paris, France.
antonino.nicoletti@upmc.fr

Implication du système immunitaire adaptatif durant l'athérogenèse

La plupart des acteurs cellulaires et moléculaires de la réponse immunitaire adaptative est présente dans le vaisseau athéroscléreux : protéines d'adhérence, chimiokines, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T auxiliaires, dépôt d'anticorps et de complément. Leur importance fonctionnelle a été démontrée à l'aide de modèles de souris modifiées génétiquement, notamment les souris invalidées pour l'apolipoprotéine E (*ApoE*⁰) ou pour le LDLR, le récepteur des lipoprotéines de faible densité (*LDLR*⁰). Ces souris hypercholestérolémiques, spontanément ou sous régime, développent des lésions d'athérosclérose inflammatoires semblables à celles observées chez l'homme. Ainsi a-t-il été démontré que des souris *ApoE*⁰ croisées avec des souris chez lesquelles les lymphocytes T et B ne peuvent pas se différencier (souris dont le gène *Rag-1* a été invalidé, et souris SCID, *severe combined immunodeficient*) développent 40-80 % moins de lésions que les souris *ApoE*⁰ simples [1, 2]. Ces observations amènent deux commentaires : (1) Que la maladie puisse se développer sans aucun lymphocyte T

et B mature indique qu'une composante non immunitaire ou des éléments du système immunitaire inné sont impliqués dans cette maladie ; (2) le fait que la réponse immunitaire adaptative joue un rôle aussi crucial dans l'athérogenèse soulève inévitablement la question de sa (ses) cible(s) antigénique(s). Les antigènes cibles des réponses adaptatives peuvent globalement se diviser en cinq groupes : (1) les alloantigènes : s'ils sont à la base de l'artériosclérose du greffon¹, en revanche, leur implication dans les lésions d'athérosclérose est évidemment exclue ; (2) les allergènes : le rôle de ce type d'antigène dans la réponse immunitaire associée à l'athérosclérose n'a pas encore été évalué ; (3) les antigènes tumoraux : bien que Benditt *et al.* formulèrent à la fin des années 1970 une théorie sur la prolifération cellulaire monoclonale au sein de l'athérome, celle-ci fut réfutée ; (4) les antigènes microbiens : des antigènes de bactéries et de virus pourraient être la cible d'une réponse immunitaire

¹ Le rejet chronique, quel que soit l'organe transplanté (allogreffe cardiaque, rénale, hépatique, plus rarement pulmonaire), se caractérise avant tout par des lésions vasculaires. Parmi ces lésions vasculaires, l'athérosclérose est observée d'une part dans des territoires habituels, comme les coronaires épicaudiques du greffon, d'autre part dans des territoires inhabituels, comme les branches intramyocardiques en particulier les artères perforantes. Contrairement aux lésions d'athérosclérose naturelle, les lésions d'athérosclérose du rejet chronique sont très extensives, pénétrant à l'intérieur du parenchyme, et plus continues, c'est-à-dire moins focales, plus volontiers concentriques, rendant plus difficile leur dépistage par angiographie. Dans l'ensemble, d'un point de vue strictement analytique, ces lésions d'athérosclérose ne présentent pas de particularité spécifique. L'expression du rejet chronique sous forme d'artériosclérose et d'athérosclérose culmine en transplantation cardiaque où son incidence est de 42 % après 5 ans de transplantation. (source : enseignement d'anapathomopathologie, faculté de médecine Broussais, Paris, France)

locale anti-infectieuse [50]. Ce type de réponse sera brièvement évoqué dans cette revue ; (5) les auto-antigènes : des protéines/lipides/sucres du soi modifiés sont présents dans les lésions et pourraient être la cible de réponses immunitaires adaptatives.

Si les réponses adaptatives associées à l'athérosclérose sont dirigées contre le soi, est-ce que cette pathologie doit être considérée comme une maladie auto-immune [51] ? Afin d'examiner cette question, nous tenterons de déterminer si l'athérosclérose est conforme aux postulats de Witebsky et Rose qui permettent d'évaluer l'étiologie auto-immune d'une maladie humaine. Ces postulats, proposés par Witebsky *et al.* en 1957 puis actualisés par Rose et Bona [3], peuvent être formulés de la façon suivante : (1) il existe des réponses T et/ou B associées au processus pathologique ; (2) l'auto-antigène cible est identifié ; (3) la pathogénicité de la réponse immunitaire est avérée ; (4) le transfert adoptif d'effecteurs cellulaires ou d'anticorps transmet la maladie à des animaux sains.

Phénotype de la réponse immunitaire

Lorsque le récepteur T est engagé à la surface du lymphocyte auxiliaire T naïf par la reconnaissance de son peptide nominal dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité, les cellules T peuvent se différencier en plusieurs types de cellules fonctionnellement distinctes. Les réponses Th1 conduisent à l'activation des macrophages et à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 (interleukine-12), l'IFN- γ (interféron- γ) et le TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) tandis que les réponses Th2 promeuvent la production de cytokines capables de contrôler les réponses inflammatoires Th1. Les lésions d'athérosclérose contiennent des cytokines pro-Th1 et des cytokines signant les réponses Th1 [4, 52]. En effet, chez l'homme et chez la souris, l'IL-12 et l'IFN γ abondent tandis que l'IL-10 est rarement détectable. L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire synthétisée par de nombreux types cellulaires, y compris une sous-population de lymphocytes T auxiliaires, la population Th17, récemment caractérisée et impliquée dans plusieurs maladies auto-immunes. Des données préliminaires indiquent que l'IL-17 est présente dans les lésions de souris *ApoE*^o invalidées pour l'IL-18 [5]. Peu de données décrivent l'implication des cellules B dans ce processus pathologique. Néanmoins, un infiltrat B a été documenté [6] ainsi qu'un abondant dépôt d'anticorps [7]. De plus, des modifications des titres d'anticorps circulants ont été rapportées de façon récurrente comme étant des facteurs de risque de la maladie [8-10].

L'athérosclérose est donc associée invariablement à une réponse immunitaire T et B et remplit donc le premier critère de Witebsky et Rose. L'examen des antigènes candidats contre lesquels ces réponses sont dirigées nous permettra de tester le second postulat.

Les auto-antigènes cibles de la réponse immunitaire

Un premier jeu d'antigènes candidats est composé des lipoprotéines de faible densité (LDL). Une fois infiltrées dans la paroi artérielle, les LDL natives sont piégées par les protéoglycanes et subissent des modifications regroupées sous le terme générique d'oxydation, qui altèrent

ces molécules du soi et qui génèrent les LDL oxydées ou oxLDL. Des cellules T anti-oxLDL ont été isolées à partir de plaques carotidiennes humaines [11]. Cela suggère que ces cellules T (auto)-réactives n'ont pas été éliminées durant l'étape thymique de sélection négative. Ces antigènes sont vraisemblablement absents du thymus pendant cette étape périnatale de formation du répertoire T. Par ailleurs, le titre d'anticorps dirigés contre les oxLDL est corrélé à la progression de la maladie [9] ce qui témoigne de l'absence de délétion des clones B (auto)-réactifs contre les oxLDL. De façon importante, la phosphatidylcholine entre dans la composition des oxLDL et les anticorps dirigés contre la phosphorylcholine (PC), la tête polaire de la phosphatidylcholine, appartiennent au répertoire des anticorps dits naturels, connus sous le nom d'anticorps T15. Il a récemment été démontré qu'une part importante des immunoglobulines (Ig) anti-oxLDL sont en fait des anticorps T15 anti-PC [12].

Les lésions humaines et murines contiennent des lymphocytes T *natural killer* (NKT) [13] et des cellules exprimant le CD1d [14]. Les cellules NKT sont des lymphocytes T non conventionnels, restreints par le CD1d, reconnaissant des glycosphingolipides. Étant donné qu'ils sont abondamment représentés dans les lésions, ces lipides sont de bons candidats en tant qu'auto-antigènes cibles des réponses immunitaires.

Certaines protéines du choc thermique (HSP, *heat shock protein*) sont également des antigènes candidats. Le stress mécanique et la présence de radicaux libres de l'oxygène et de cytokines pro-inflammatoires sont des caractéristiques cardinales des lésions d'athérosclérose et sont autant de stimulus pour la production des HSP. De fait, les HSP sont abondamment exprimées par les cellules vasculaires [15]. L'augmentation des titres d'anticorps anti-HSP est corrélée à l'augmentation de la taille des lésions d'athérosclérose chez l'Homme [10] et chez la souris *ApoE*^o [16]. Enfin, des lymphocytes T anti-HSP60 humaine ont été caractérisés dans les plaques humaines [17].

Une autre molécule de la lésion ciblée par le système immunitaire est la β 2-glycoprotéine 1 (β 2-GP1). Cette glycoprotéine s'associe à des lipoprotéines plasmatiques et possède, *in vitro*, des propriétés anti-coagulantes. La β 2-GP1 change de conformation en se liant aux cellules apoptiques et aux plaquettes activées et est reconnue par les anticorps anti-phospholipides caractéristiques des conditions auto-immunes humaines et des états prothrombotiques. Dans la lésion, la β 2-GP1 est co-localisée avec des lymphocytes CD4⁺ [18]. Les titres d'anticorps anti-phospholipides sont corrélés à la survenue de complications de plaque chez l'homme [19].

L'étude de l'auto-réactivité des anticorps contre un panel d'auto-antigènes protéiques de la lésion a montré que les patients présentant des symptômes cliniques de maladie coronaire ont un répertoire d'anticorps normal, mais que ces anticorps subissent un processus de maturation d'affinité améliorant leur capacité à reconnaître la cible antigénique [20]. Cela indique que la quête d'un « vrai » néo auto-antigène pourrait être illusoire et que l'athérosclérose n'est pas un processus « mono-antigénique » mais plutôt « multi-antigénique » impliquant une myriade d'auto-antigènes présents chez chacun d'entre nous. Ce qui rend certains d'entre nous susceptibles serait dès lors une incapacité à réguler une auto-réactivité commune pré-existante. Le second critère de Witebsky et Rose ne serait donc pas complètement rempli étant donné qu'aucun antigène n'a pu faire consensus à ce jour. Il est à noter qu'il en est de même pour de nombreuses maladies néanmoins classées parmi les pathologies auto-immunes. Bien qu'aucun consensus quant à l'(auto)antigène n'ait été encore trouvé, il n'en reste pas moins que l'athérosclérose est associée à une profonde perturbation de l'auto-réactivité.

Pathogénicité de la réponse immunitaire

Immunomodulations non spécifiques d'antigène

Les lymphocytes T circulants et infiltrés dans les lésions d'athérosclérose sont dans un état d'activation persistant [21, 22]. Les cellules Th1 activées dans la lésion produisent l'IFN γ , une cytokine activatrice des macrophages. L'IFN γ augmente l'efficacité de présentation des antigènes et la production du TNF α et de l'IL-1, qui agissent en synergie pour enclencher la production locale de nombreuses molécules inflammatoires et cytotoxiques. Ce profil tend à promouvoir le développement des lésions comme le démontre la protection que confère à des souris ApoE $^{\circ}$ l'invalidation du récepteur de l'IFN γ [23] ou le blocage pharmacologique de la voie de différenciation Th1 [24].

À l'inverse des cytokines Th1, certaines cytokines de la voie Th2 comme l'IL-10 promeuvent des réponses immunitaires athéro-protectrices [25, 26]. L'invalidation d'une autre cytokine Th2, l'IL-5, accélère le développement des lésions d'athérosclérose chez la souris LDLR $^{\circ}$ [27]. L'IL-5 semble agir *via* la stimulation des cellules B1 productrices d'anticorps athéro-protecteurs T15. Le rôle des cellules Th2 est cependant complexe puisque l'invalidation de l'IL-4, une cytokine clé dans la polarisation Th2, protège les souris LDLR $^{\circ}$ de la maladie [28].

Des données préliminaires suggèrent que les cellules Th17 pourraient être dotées d'un puissant potentiel pro-athérogène. En effet, le blocage de l'IL-17 à l'aide d'anticorps est en mesure de réduire de 90 % le développement des lésions chez la souris athéroscléreuse [29].

Le potentiel pro-athérogène des cellules T CD4 $^{+}$ n'est cependant pas constant dans le temps. En effet, le blocage spécifique de l'activation des lymphocytes T n'est pas athéro-protecteur dans les phases les plus précoces de la maladie. En revanche, l'activation des lymphocytes T est critique lors de la transition des stries lipidiques en plaques fibro-lipidiques matures [30].

Plusieurs données expérimentales attestent que des cellules de l'immunité innée pourraient jouer un rôle dans l'athérosclérose. Il convient de

faire figurer au premier rang les macrophages puisque, en leur absence chez la souris hypercholestérolémique ostéopérotique *op/op*, aucune lésion ne se développe [31]². Les mastocytes sont un autre type cellulaire de l'immunité innée dont le puissant potentiel athérogène dépendant de l'IFN γ a récemment été révélé [32].

Immuno-interventions spécifiques d'antigène

L'induction de tolérance néonatale aux oxLDL a permis de réduire les réponses dirigées contre les oxLDL à l'âge adulte et en parallèle de réduire significativement la susceptibilité à la maladie chez la souris ApoE $^{\circ}$ [33]. Cela illustre de nouveau que les lymphocytes T reconnaissant des protéines du soi présentes dans la lésion exercent un potentiel pro-athérogène.

Contre toute attente, l'immunisation de souris susceptibles à l'athérosclérose dans le but d'augmenter les titres d'anticorps anti-oxLDL est athéroprotectrice [34]. De même, les diverses stratégies d'immunointervention destinées à augmenter les réponses humorales anti-PC (lesquelles augmentent les réponses B anti-oxLDL également) ont abouti aux mêmes résultats : une diminution sensible de la susceptibilité à la maladie sans affecter les concentrations sériques de cholestérol [35, 36]. *A contrario*, une diminution des titres d'anticorps anti-PC est associée à une susceptibilité accrue, comme l'ont indirectement indiqué les données obtenues chez les souris ApoE $^{\circ}$ splénectomisées [37] chez lesquelles la population péritonéale de cellules B1a, responsable de la production d'anticorps naturels (dont les anticorps anti-PC/anti-oxLDL) est supprimée³. De façon remarquable, les souris ApoE $^{\circ}$ splénectomisées développent des lésions 3 fois plus étendues que celles des souris ApoE $^{\circ}$ témoins soumises à une opération blanche [37]. Ces expériences de splénectomie ont été les premières à montrer le rôle athéro-protecteur inattendu du compartiment des cellules B.

L'immunisation contre l'HSP65 conduit à l'augmentation de la taille des lésions chez la souris LDLR $^{\circ}$ et s'accompagne d'une infiltration de cellules T dans les plaques et d'une augmentation des anticorps anti-HSP65 [38]. Les réponses immunitaires B et T dirigées contre les HSP semblent être, de façon coordonnée (et non antagoniste comme c'est le cas des réponses anti-oxLDL) pro-athérogènes. A l'appui de cela, nous pouvons évoquer l'effet cytotoxique direct des anticorps anti-HSP sur des cellules endothéliales stressées [39] et le

² Les souris *op/op* sont déficientes en M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*), le facteur nécessaire à la différenciation des précurseurs myéloïdes en monocytes puis macrophages. L'ostéopérose s'explique par l'absence d'ostéoclastes, d'origine monocytaire.

³ Les lymphocytes B1a sont particuliers parce qu'ils expriment l'antigène CD5 et dérivent de progéniteurs présents dans le foie fœtal.

transfert de la maladie par le transfert adoptif des clones T anti-HSP (voir plus loin). L'immunité anti-HSP présente des caractéristiques qui permettent de tracer un lien entre réactivité contre le soi et le non-soi. En effet, l'identité des séquences des HSP homologues entre les espèces atteint près de 70 %. Par conséquent, il est concevable que les réponses immunitaires générées contre certaines HSP microbiennes puissent prendre pour cible, par réaction croisée, les HSP endogènes exprimées par un tissu stressé tel que le tissu artériel athéroscléreux. La validité de ce concept a élégamment été démontrée en immunisant des lapins non hypercholestérolémiques avec une HSP65 bactérienne ce qui conduit au développement de stries lipidiques [40]. De plus, les études cartographiques des épitopes des clones T isolés de carotides athéroscléreuses humaines ont montré que les épitopes T sont localisés dans des séquences hautement conservées entre les HSP humaines et bactériennes [17]. Enfin, l'induction d'une tolérance aux HSP65 bactériennes par voie orale atténue le développement des lésions en réponse à une immunisation contre *Mycobacterium tuberculosis* ou en réponse à un régime hypercholestérolémique [41].

Le rôle athéromodulateur des anticorps anti- β 2-GP1 n'a toujours pas été élucidé. Il a été cependant démontré qu'une immunisation contre la β 2-GP1 chez des souris susceptibles à l'athérosclérose conduit au développement de lésions de plus grande taille infiltrées par de nombreux lymphocytes T CD4⁺ [42]. Ces résultats suggèrent un rôle pro-athérogène des réponses immunitaires dirigées contre la β 2-GP1.

Les ligands naturels reconnus par les lymphocytes T NK ne sont pas encore totalement définis. Cependant, un glycolipide synthétique, l' α -galactosylcéramide, active de façon spécifique les lymphocytes T NK et a été utilisé *in vivo* pour moduler les réponses Th et le cours de maladies auto-immunes expérimentales. Chez la souris *ApoE*^o, l'activation des lymphocytes T NK par ce glycolipide accélère sensiblement la maladie tandis que des souris *ApoE*^o dépourvues de cellules T NK

développent moins de lésions [43]. Ces études montrent que des glycosphingolipides de la lésion présentés par le CD1d pourraient activer les lymphocytes T NK à fort potentiel pro-athérogène.

Le troisième critère de Witebsky et Rose est donc rempli étant donné que plusieurs réponses immunitaires autoréactives peuvent exercer des effets pathogènes. Cependant, certaines expériences répertoriées dans ce chapitre montrent que des réponses immunitaires autoréactives protectrices peuvent être dévoilées durant le processus pathologique. Il semble que l'antigène ciblé détermine l'impact de la réponse immunitaire humorale sur le processus pathologique.

Transfert adoptif

Transfert adoptif de la maladie

Comme indiqué plus haut, les souris *ApoE*^o SCID sont moins sensibles à la maladie athéroscléreuse. Lorsque ces souris déficientes en lymphocytes T et B sont reconstituées avec des cellules T CD4⁺ de souris *ApoE*^o, leur susceptibilité est restaurée au niveau de celle de souris témoins *ApoE*^o immunocompétentes [2]. Cela a constitué la première indication qu'il était possible de transférer la susceptibilité à la maladie. Il fut montré par la suite que le transfert de cellules T CD4⁺ isolées de souris immunisées avec des oxLDL accélère le développement de la maladie [44] ce qui confirme la nature pro-athérogène de ces clones T. Le transfert de cellules T anti- β 2-GP1 résulte également en une accélération de la formation des plaques chez les souris *LDLR*^o [45].

Il est important de noter ici que les pathologies dans lesquelles le quatrième critère de Witebsky et Rose (transfert adoptif de la maladie) a été rempli, l'antigène du soi cible était systématiquement présent chez les souris receveuses. Dans le cadre de l'athérosclérose, l'antigène est vraisemblablement un antigène du soi modifié ou un antigène exprimé en conditions non physiologiques. Il est donc improbable que l'on puisse un jour parvenir à transférer la maladie à une souris qui ne serait pas soumise à un facteur de risque étant donné que chez de telles souris, l'antigène étiologique serait absent.

Transfert adoptif de protection

Une protection a pu être conférée en transférant des cellules B de souris mala-

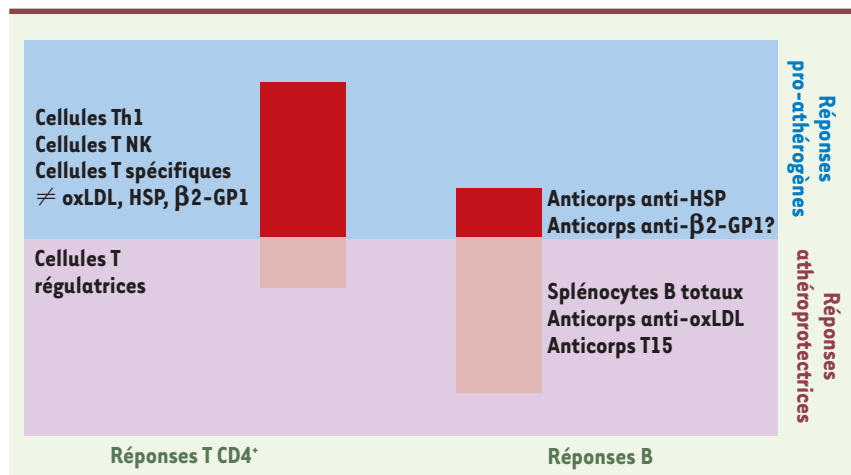


Figure 1. Réponses immunitaires au cours de l'athérosclérose. Les réponses immunitaires T sont globalement pro-athérogènes mais des réponses protectrices ont été dévoilées récemment dans ce compartiment. Les réponses B sont athéroprotectrices. Il existe cependant des réponses B pro-athérogènes (par exemple les réponses dirigées contre les HSP). Les défis à venir dans ce champ de recherche seront de renforcer les composantes athéroprotectrices de ces deux compartiments.

des à des souris *ApoE*⁰ splénectomisées (ou soumises à une opération blanche) [37]. Le caractère athéro-protecteur du compartiment B et le fait que l'on puisse le transférer sont également illustrés par les expériences d'administration de préparations d'immunoglobulines polyclonales à des souris *ApoE*⁰ [46].

Malgré l'étape de délétion des clones T autoréactifs dans le thymus, certains de ces clones y échappent et atteignent la périphérie. Ils sont cependant sous le contrôle de sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ régulateurs qui surveillent leur expansion et leur prolifération. Diverses populations de cellules T régulatrices ont été décrites à ce jour : (1) Les cellules Tr1 sont induites en présence d'IL-10 et sont productrices d'IL-10. Le transfert de cellules Tr1 spécifiques de l'ovalbumine chez des souris *ApoE*⁰ diminue le développement des lésions à condition de les « ré-activer » *in vivo* [47] ce qui indique que ces cel-

lules pourraient exercer un potentiel athéro-protecteur, vraisemblablement grâce à leur capacité à produire de l'IL-10, une cytokine athéroprotectrice ; (2) Les cellules Th3 sont caractérisées par leur production de TGF- β (*transforming growth factor- β*). Plusieurs études ont montré le potentiel athéro-protecteur du TGF- β (par exemple [48]). Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour démontrer définitivement les capacités athéroprotectrices de ces cellules ; (3) Les cellules T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ sont des cellules régulatrices dites « naturelles » car produites au niveau thymique. Il est possible que certains effecteurs se différencient en ce type de cellules régulatrices au cours des réponses immunitaires. Ait-Oufella *et al.* ont

montré que le transfert de cellules T régulatrices CD4⁺CD25⁺ est en mesure de limiter de façon considérable l'athérogenèse dans plusieurs modèles murins [49]. Les résultats de cette étude impliquent que les cellules T pro-athérogènes (auto-réactives) sont contrôlées en permanence par des cellules T régulatrices. Cela pourrait expliquer en partie pourquoi cette pathologie artérielle ne progresse pas plus rapidement malgré l'existence d'une réaction immunitaire autodestructrice. Le quatrième critère de Witebsky et Rose est par conséquent partiellement rempli étant donné qu'il n'est pas possible de transférer la maladie à des animaux totalement sains. En revanche, il a été possible de rendre les animaux plus susceptibles à la maladie. De façon remarquable, il est possible de transférer une protection avec des cellules B autoréactives, avec des anticorps et avec certaines sous-populations de cellules T régulatrices.

1. Identification de la réponse immunitaire	<p>Médiée par les cellules T</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence de cellules Th1 dans les lésions [4] • Détection de cellules T activées en périphérie [21, 22] <p>Médiée par les anticorps</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence des cellules B [6] et dépôt d'anticorps dans les lésions [7] • Détection dans le sérum d'anticorps spécifiques des antigènes présents dans la lésion [8-10]
2. Identification de la cible antigénique	<ul style="list-style-type: none"> • LDL oxydées [8, 9, 11] et phosphorylcholine [12] • Protéines du choc thermique (HSPs) [10, 15, 17] • β2-glycoprotéine 1 (β2-GP1) [18, 19] • Glycosphingolipides [13]
3. Description de la pathogénicité de la réponse immunitaire	<p>La réponse cellulaire T</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principalement pro-athérogène : cellules Th1 [24] et lymphocytes T NK [43] • Certaines sous-populations athéro-protectrices [47, 49] <p>La réponse humorale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principalement athéro-protectrice [37] • Anticorps de certaines spécificités exercent un effet pro-athérogène [39]
4. Transfert adoptif	<p>Transfert de la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Par les cellules T conventionnelles à des souris susceptibles à l'athérosclérose [2] • Par les cellules T anti-oxLDL [44] • Par les cellules T anti-β2-GP1 [45] <p>Transfert de la protection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Par les cellules B [37] • Par les anticorps polyclonaux [46] • Par les cellules T régulatrices (Tr1 [47], cellules T régulatrices naturelles [49])

Tableau 1. L'athérosclérose confrontée aux quatre critères proposés par Witebsky et Rose pour déterminer l'étiologie auto-immune sous-jacente à une maladie humaine.

Conclusion

L'athérosclérose est donc une maladie atypique dans laquelle la réponse immunitaire joue un rôle critique. La confrontation des observations réalisées dans les modèles expérimentaux et en recherche clinique avec les 4 postulats de Witebsky et Rose (*Tableau 1*) montrent en définitive : (1) que la réponse immunitaire adaptative associée à l'athérosclérose fait intervenir à la fois des anticorps et des effecteurs cellulaires T ; (2) que plusieurs (auto-) antigènes ont été caractérisés ; (3) que le potentiel pathogène des réponses immunitaires est bien établi ; et (4) qu'il est possible de rendre des animaux plus susceptibles à la maladie par transfert d'effecteurs cellulaires pathogènes. Cela pourrait suffire à classer l'athérosclérose parmi les pathologies auto-immunes. Cependant, ce processus pathologique présente des caractéristiques qui compromettent cette classification. En particulier, il n'est pas possible de transférer la maladie à un animal sain car les antigènes cibles des réponses pro-athérogènes sont vraisemblablement engendrés seulement après exposition aux agressions métaboliques, mécaniques ou infectieuses. Une autre particularité de l'athérosclérose, peut-être partagée par d'autres pathologies, est le développement spontané d'une réponse immunitaire protectrice. Enfin, que le compartiment des cellules T exerce globalement un effet pro-athérogène tandis que le compartiment B joue de façon prédominante un rôle athéro-protecteur (*Figure 1*) est quelque peu inhabituel parmi les maladies dysimmunitaires. La découverte récente que des sous-populations de cellules T régulatrices puissent être athéro-protectrices est de la plus haute importance. La potentialisation de ces populations et la stimulation des réponses B protectrices représentent sans aucun doute un défi majeur des prochaines années dans ce champ de recherche. ♦

SUMMARY

Atherogenesis: a dysimmune disease

The immuno-inflammatory response is central to the development of atherosclerosis. The important players of the adaptive immune system are all involved in this pathologic process. Several antigens have been identified these last years and they are mostly self-molecules that have been modified due to the complex microenvironment that is generated within the diseased artery. Pro-atherogenic autoreactive T cells have been characterized. The presence of auto-reactive natural antibodies has also been confirmed in the lesions. All these, together with the data showing that adoptive transfer of lymphocytes is able to modulate the disease, fulfill the criteria put forth by Witebsky and Rose to define a disease as being autoimmune. However, the complexity of the disease process extends to the immune system. Although T cells are known to be pro-atherogenic, B cells have been clearly shown to be athero-protective. The fine balance between the two extensions of the adaptive immune response is the key to a successful therapeutic approach towards atherosclerosis. ♦

RÉFÉRENCES

1. Dansky HM, Charlton SA, Harper MM, Smith JD. T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerosis plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 4642-6.
2. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4⁺ T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000 ; 102 : 2919-22.
3. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993 ; 14 : 426-30.
4. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques : dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999 ; 145 : 33-43.
5. Pejnovic N, Vratimos A, Lee SH, et al. Increased atherosclerotic lesions and Th17 cells in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice fed high-cholesterol diet. Helsinki, Finland, 76th Congress of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 2007 : III (suppl) : 13-4.
6. Houtkamp MA, de Boer OJ, van der Loos CM, et al. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques : structural organization suggests generation of local humoral immune responses. *J Pathol* 2001 ; 193 : 263-9.
7. Yla-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, et al. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 1994 ; 14 : 32-40.
8. Palinski W, Tangirala RK, Miller E, et al. Increased autoantibody titers against epitopes of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice with increased atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1995 ; 15 : 1569-76.
9. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992 ; 339 : 883-7.
10. Xu Q, Willeit J, Marosi M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993 ; 341 : 255-9.
11. Stemme S. T lymphocytes-role in atherosclerosis and interactions with vascular cells. University of Gothenburg, 1992.
12. Shaw PX, Horkko S, Chang MK, et al. Natural antibodies with the T15 idotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1731-40.
13. Paulsson G, Zhou X, Tornquist E, Hansson GK. Oligoclonal T cell expansions in atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 10-7.
14. Melian A, Geng YJ, Sukhova GK, et al. CD1 expression in human atherosclerosis : a potential mechanism for T cell activation by foam cells. *Am J Pathol* 1999 ; 155 : 775-86.
15. Kleindienst R, Xu Q, Willeit J, et al. Immunology of atherosclerosis. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing alpha/beta or gamma/delta receptor in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1993 ; 142 : 1927-37.
16. Kanwar RK, Kanwar JR, Wang D, et al. Temporal expression of heat shock proteins 60 and 70 at lesion-prone sites during atherogenesis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 1991-7.
17. Benagiano M, D'Elia MM, Amedei A, et al. Human 60-kDa heat shock protein is a target autoantigen of T cells derived from atherosclerotic plaques. *J Immunol* 2005 ; 174 : 6509-17.
18. George J, Harats D, Gilburd B, et al. Immunolocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques : potential implications for lesion progression. *Circulation* 1999 ; 99 : 2227-30.
19. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995 ; 91 : 23-7.
20. Caligiuri G, Stahl D, Kaveri S, et al. Autoreactive antibody repertoire is perturbed in atherosclerotic patients. *Lab Invest* 2003 ; 83 : 939-47.
21. Caligiuri G, Liuzzo G, Biasucci LM, Maseri A. Immune system activation follows inflammation in unstable angina : pathogenetic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 1295-304.
22. Caligiuri G, Paulsson G, Nicoletti A, et al. Evidence for antigen-driven T-cell response in unstable angina. *Circulation* 2000 ; 102 : 1114-9.
23. Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, et al. IFN γ potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2752-561.

24. Laurat E, Poirier B, Tupin E, *et al.* In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001 ; 104 : 197-202.
25. Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, *et al.* Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice. *Mol Med* 2003 ; 9 : 10-7.
26. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, *et al.* Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999 ; 85 : e17-24.
27. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, *et al.* IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 427-37.
28. Davenport P, Tipping PG. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol* 2003 ; 163 : 1117-25.
29. Kuiper J. European vascular genomics network. Toulouse, France, 2006.
30. Khallou-Laschet J, Caligiuri G, Groyer E, *et al.* The proatherogenic role of T cells requires cell division and is dependent on the stage of the disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ; 26 : 353-8.
31. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, *et al.* Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 2702-10.
32. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, *et al.* Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med* 2007 ; 13 : 719-24.
33. Nicoletti A, Paulsson G, Caligiuri G, Hansson GK. Induction of neonatal tolerance to oxidized-LDL reduces atherosclerosis susceptibility in apoE knockout mice. *Mol Med* 2000 ; 6 : 283-90.
34. Zhou X, Caligiuri G, Hamsten A, *et al.* LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 108-14.
35. Caligiuri G, Khallou-Laschet J, Vandaele M, *et al.* Phosphorylcholine-targeting immunization reduces atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 50 (sous presse).
36. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, *et al.* Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation : molecular mimicry between Streptococcus pneumoniae and oxidized LDL. *Nat Med* 2003 ; 9 : 736-43.
37. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 745-53.
38. Afek A, George J, Gilburd B, *et al.* Immunization of low-density lipoprotein receptor deficient (LDL-RD) mice with heat shock protein 65 (HSP-65) promotes early atherosclerosis. *J Autoimmun* 2000 ; 14 : 115-21.
39. Schett G, Xu Q, Amberger A, *et al.* Autoantibodies against heat shock protein 60 mediate endothelial cytotoxicity. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2569-77.
40. Xu Q, Dietrich H, Steiner HJ, *et al.* Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65. *Arterioscler Thromb* 1992 ; 12 : 789-99.
41. Harats D, Yacov N, Gilburd B, *et al.* Oral tolerance with heat shock protein 65 attenuates Mycobacterium tuberculosis-induced and high-fat-diet-driven atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1333-8.
42. George J, Afek A, Gilburd B, *et al.* Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with beta2-glycoprotein I. *Circulation* 1998 ; 98 : 1108-15.
43. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R, *et al.* CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis. *J Exp Med* 2004 ; 199 : 417-22.
44. Zhou X, Robertson AK, Hjerpe C, Hansson GK. Adoptive transfer of CD4⁺ T cells reactive to modified low-density lipoprotein aggravates atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ; 26 : 864-70.
45. George J, Harats D, Gilburd B, *et al.* Adoptive transfer of beta(2)-glycoprotein I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2000 ; 102 : 1822-7.
46. Nicoletti A, Kaveri S, Caligiuri G, *et al.* Immunoglobulin treatment reduces atherosclerosis in apo E knockout mice. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 910-8.
47. 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.
48. Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, *et al.* Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res* 2001 ; 89 : 930-4.
49. 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.
50. Wyplosz B, Capron L. Aspects infectieux de l'athérosclérose. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 169-74.
51. Caligiuri G. Rôle de l'immunité dans l'athérosclérose et dans les syndromes coronariens aigus. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 175-81.
52. Mallat Z, Tedgui A. Apoptose et syndromes coronariens aigus. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 298-303.

TIRÉS À PART

A. Nicoletti

DEUX LIVRES INCONTOURNABLES

BIOCHIMIE (6^e éd.) Lubert STRYER



**L'ouvrage de Biochimie de référence
le plus vendu et le plus lu dans le monde !**

Traite de :

- l'architecture moléculaire de la vie : les constituants biochimiques de l'organisme, protéines, glucides, lipides, avec un nouveau chapitre sur l'hémoglobine ;
- l'étude des grandes voies du métabolisme énergétique et du stockage de l'énergie ;
- des molécules de la vie ;
- des principales données en rapport avec l'environnement : système immunitaire, systèmes sensoriels, développement de nouvelles drogues.
- de nombreux problèmes avec les corrigés détaillés en fin d'ouvrage.

Février 2008. 1 104 pages, 1 700 illustrations couleurs. 130 €

NEURO-ANATOMIE (2^e éd.)



Pr Jean-Marc CHEVALLIER, chirurgien, responsable de l'unité de chirurgie viscérale de l'Hôpital Georges Pompidou.
Pr Elizabeth WITTE, professeur d'ORL et de chirurgie plastique cervico-faciale au CHU Pitié-Salpêtrière.

Tout ce qu'il faut savoir sur le développement, la structure, l'organisation fonctionnelle des différents composants du système nerveux et des organes des sens :

- Rappels anatomiques descriptifs ;
- Notions de physiologie et de sémiologie indispensables à la connaissance clinique de la région ;
- Données des méthodes modernes d'imagerie du système nerveux : IRM, CT Scanner, PET Scan.

Janvier 2008. 300 pages, 165 illustrations noir & blanc et couleurs, 25 €

Complets, actuels, pratiques, indispensables

En vente chez votre librairie spécialisée, par correspondance ou sur notre site www.medicine.flammarion.com

Bon de commande à retourner complété à : FLAMMARION Médecine-Sciences – 87, quai Panhard et Levasor – 75647 Paris cedex 13

Titres	Prix unitaire	Quantité
Biochimie	130 € TTC	_____
Anatomie 14 – Neuro-Anatomie 2 ^e éd	25 € TTC	_____

Ajouter 3 € de frais de port à votre commande pour chaque ouvrage commandé (France métropolitaine uniquement. Autres nous consulter)

Je joins mon règlement à la commande : Montant total de : _____ €

= Chèque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de Flammarion SA (Une facture acquittée sera jointe au colis).
= Carte bancaire n° : _____ Date d'expiration : _____ Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire : _____

Nom / Prénom : _____ Fonction / spécialité : _____ Adresse : _____
Code postal : _____ Ville : _____ Tél : _____ E-mail : _____ Date et signature obligatoire : _____

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.

Ateliers de formation 2008

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 184

Modélisation et analyse statistique des réseaux biologiques

Organisateurs : Emmanuel Barillot (Institut Curie, Paris), Stéphane Robin (AgroParisTech/INRA UMR0518, Paris), Jean-Philippe Vert (École des Mines, Paris)

Phase I • Le point sur... 15-16 mai 2008

Objectifs • L'accumulation à haut débit des données génomiques et post-génomiques nous permet de mieux en mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui gouvernent la vie de la cellule. Ces données nous offrent la possibilité d'étudier le fonctionnement de la cellule en intégrant une description quasi exhaustive de certains aspects de ces mécanismes, qu'il s'agisse des propriétés structurales du génome, du transcriptome, ou du protéome. Ces différents niveaux sont régis par une organisation réticulaire de leur régulation et fortement interconnectés, aussi notre compréhension de la logique du vivant passe-t-elle désormais par l'étude de ces réseaux. Ceux-ci sont mis en évidence directement ou à partir d'analyses bioinformatiques de corrélation ou de rétro-ingénierie. Des problèmes tels que l'inférence de réseau à partir des données expérimentales, l'étude dynamique (quantitative ou qualitative) de réseaux de grande taille, leur étude structurale, les prédictions à différents niveaux de complexité (jusqu'au phénotype) ou l'analyse conjointe de données sous forme de graphe et sous forme individu/variable requièrent des outils méthodologiques spécifiques. Nous proposons d'exposer les nouvelles questions méthodologiques que l'analyse des réseaux soulève et de faire le point sur les avancées récentes en modélisation, statistique et bio-informatique dans ce domaine. Nous montrerons aussi comment ces résultats peuvent être utilisés par les biologistes et en quoi ils contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes du vivant.

Public • Biologistes (intéressés par la modélisation et les méthodologies), de bio-analystes, bio-statisticiens et bio-informaticiens. Les conférences seront données en anglais.

Nombre maximum de participants : 80.

Programme •

- Inférence de réseau à partir des données expérimentales,
- Étude dynamique (quantitative ou qualitative) de réseaux de grande taille,
- Étude structurale de réseaux de grande taille,
- Prédications à différents niveaux de complexité (jusqu'au phénotype),
- Analyse conjointe de données sous forme de graphe et sous forme individu/variable.

Phase II • Maîtrise technique Juin 2008 • Paris

Programme • Aucun outil ne s'est encore imposé comme standard pour l'analyse des réseaux. Nous illustrerons certaines méthodes présentées lors de la phase I par l'utilisation de logiciels tels que *BiNoM* (décomposition structurale de réseau/modularité), *NETI* (reverse engineering à partir de séries temporelles d'expression), *GINSIM* (modélisation qualitative), *ERMG* (classification de nœuds par modèle de mélange).

Sélection • 20 participants sélectionnés parmi les participants de la phase I.

Avec la participation de • Jacq Bernard (Marseille, France), Florence d'Alché Buc (Évry, France), Laurence Calzone (Paris, France), Hidde de Jong (Grenoble, France), Hervé Isambert (Paris, France), Alain Lilienbaum (Paris, France), Marcelline Kauffman (Brussels, Belgium), Eugène Novikov (Paris, France), Ovidiu Radulescu (Rennes, France), Thomas René (Brussels, Belgium), Korbini Strimmer (Leipzig, Germany), Denis Thieffry (Marseille, France).

Date limite d'inscription : 14 mars 2008