médecine/sciences 2025 ; 41 (hors série n° 1) : 47-55

40 ans

Cardiologie

Quarante ans d'avancées en cardiologie

Alain Tedgui et Soraya Taleb

Paris Centre de recherche cardiovasculaire, Inserm U970, Université Paris Cité, Paris, France.
alain.tedgui@inserm.fr

Les maladies cardiovasculaires demeurent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, malgré d'importants progrès en cardiologie. Au cours des quarante dernières années, la recherche, la technologie et l'innovation clinique ont connu un essor sans précédent, ouvrant la voie à des avancées majeures dans des domaines tels que la génétique, la physiopathologie, ainsi que la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies cardiovasculaires. Ces progrès ont considérablement amélioré la qualité de vie des patients. De nouveaux biomarqueurs aux thérapies pharmacologiques innovantes en passant par les procédures mini-invasives, les récentes percées en cardiologie ont enrichi l'arsenal thérapeutique des cliniciens, leur offrant de nouveaux outils et stratégies pour optimiser la prise en charge des patients (*Figure 1*). À titre d'exemple, entre 1995 et 2015, la mortalité à six mois des patients souffrant d'un infarctus du myocarde a considérablement diminué, atteignant un niveau historiquement bas de 4,8 % en 2015, contre environ 11 % en 1995 [1].

Sur le plan thérapeutique, le développement de pharmacothérapies révolutionnaires a élargi les options thérapeutiques et amélioré le pronostic des patients. Parmi ces innovations figurent les agonistes du GLP1 (*glucagon-like protein 1*) et les inhibiteurs du SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) pour l'insuffisance cardiaque, les inhibiteurs de la PCSK9 (*proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9*) pour l'hypercholestérolémie, ainsi que les nouveaux anticoagulants oraux pour la fibrillation atriale[1].

Par ailleurs, la cardiologie interventionnelle a connu des progrès remarquables avec l'émergence de procédures mini-invasives, notamment les interventions coronariennes percutanées (PCI, *percutaneous coronary intervention*), la pose de valves aortiques par voie percutanée (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) ou encore les dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche (FAG). Ces avancées offrent des alternatives précieuses à la chirurgie à cœur ouvert traditionnelle, réduisant ainsi les risques opératoires et accélérant la récupération des patients.

[1] La fibrillation atriale (ou auriculaire) est un trouble du rythme cardiaque qui accélère le cœur et le fait battre de manière irrégulière.

Génétique des cardiomyopathies

Les premières descriptions de la cardiomyopathie hypertrophique[2], dans les années 1960, avaient mis en évidence une forte prévalence familiale chez de nombreux patients. Cependant, la découverte du premier gène impliqué dans cette maladie ne date que de 1990. Cette année-là, l'équipe de Christine Seidman à Boston identifia le gène *MYH7* (*myosin heavy chain 7*), codant pour la chaîne lourde β de la myosine, comme responsable de la cardiomyopathie hypertrophique [2]. Cette avancée marqua le début d'une nouvelle ère dans la compréhension des cardiomyopathies héréditaires et ouvrit la voie à l'identification d'autres gènes impliqués dans ces maladies. En 1997, un deuxième gène majeur, *MYBPC3* (*myosin binding protein C3*), codant la protéine C cardiaque de liaison à la myosine, fut identifié par l'équipe de Ketty Schwartz et Michel Komajda à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière [3]. Ces avancées en génétique moléculaire ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et son évolution, tout en ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques.

L'hypertrophie ventriculaire gauche dans la cardiomyopathie hypertrophique est désormais connue pour être causée par une hypercontractilité myocardique résultant d'un excès de ponts actine-myosine dans le sarcomère [4]. L'inhibition de l'ATPase de la myosine a montré qu'elle pouvait réduire cet excès et ainsi empêcher le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans un modèle murin de la maladie. Le premier inhibiteur de la myosine, le mavacamten, qui se fixe de manière réversible sur l'ATPase de la myosine, diminuant ainsi l'interaction entre la myosine et l'actine, a démontré, lors d'essais contrôlés contre placebo, une réduction significative des gradients de pression à l'éjection ainsi qu'une amélioration de la capacité d'exercice. Il a été approuvé pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique [5].

[2] La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie cardiaque caractérisée par un épaississement anormal du muscle cardiaque, généralement au niveau du ventricule gauche, qui entraîne une obstruction du flux sanguin sortant du cœur, ce qui peut provoquer divers symptômes tels que l'essoufflement, la fatigue, les douleurs thoraciques, les palpitations et les évanouissements, surtout lors d'efforts physiques (ndlr).

Alain Tedgui

Membre du comité éditorial depuis 2018.

Alain Tedgui a obtenu sa thèse en mécanique des fluides en 1978. Après un stage postdoctoral à Londres (Imperial College) de 1979 à 1981, il a orienté ses recherches vers la biologie vasculaire et a intégré l'Inserm en 1983. Il a coordonné le Réseau d'Excellence Européen EVGN (*European vascular genomics network*) de 2004 à 2008 et a été responsable du CORDDIM (*Domaine d'Intérêt Majeur « Cardiovasculaire-Rein-Diabète-Obésité »*), mis en place par la Région Ile-de-France, de 2008 à 2015. De 2007 à 2012, il a occupé le poste d'éditeur européen de la revue *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. En 2009, il a fondé et pris la direction du Paris-Centre de recherche Cardiovasculaire (PARCC) à l'hôpital Européen Georges Pompidou, qu'il a dirigé jusqu'en 2018. Il a également présidé le Conseil scientifique de l'Inserm de 2012 à 2017. Ses recherches portent sur le rôle de l'immunité innée et adaptative dans l'athérosclérose. Ses travaux scientifiques ont été récompensés par le Grand Prix de la FRM en 2013 et le Grand Prix Inserm en 2018.

Soraya Taleb

Soraya Taleb a obtenu sa thèse en physiologie et physiopathologie en 2006. Ses travaux de thèse, réalisés sous la direction de Karine Clément, portaient sur l'identification et la caractérisation d'un nouveau marqueur d'obésité, la cathepsine S. Lors de son post-doctorat, auprès de Ziad Mallat à l'Hôpital Lariboisière, elle s'est intéressée aux cellules immunitaires et à leur rôle dans l'athérosclérose. Elle est actuellement directrice de recherche au Centre de Recherche Cardiovasculaire de Paris (PARCC). Ses travaux portent sur l'axe intestin-microbiote-maladies cardiométaboliques, ainsi que sur l'impact de l'alimentation sur cet équilibre. Ses recherches visent à mieux comprendre les mécanismes reliant le microbiote, l'alimentation et la santé cardiovasculaire. Ses contributions scientifiques ont été reconnues par plusieurs distinctions, notamment le Prix d'Excellence de la Société Européenne de Cardiologie en 2024, ainsi que des prix de la Société Française de Cardiologie en 2015 et 2021, et de l'Académie Nationale de Médecine en 2016.

Inflammation et maladies cardiovasculaires

Les avancées majeures réalisées au cours des quarante dernières années dans la compréhension de la physiopathologie de l'athérosclérose permettent aujourd'hui d'appréhender avec précision les causes et les conséquences de l'infarctus du myocarde, en mettant en évidence le rôle central de l'inflammation. En réponse à une accumulation excessive de cholestérol dans la paroi artérielle, l'inflammation joue un rôle crucial dans l'initiation et la progression des plaques d'athérosclérose [6]. La formation des lésions implique l'expression de molécules d'adhésion, telles que VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) et ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), induites par des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1β (*interleukine-1β*), l'IL-6 ou le TNF-α (*tumor necrosis factor-α*), favorisant ainsi le recrutement des leucocytes vers la plaque en formation. Progressivement, des cellules de l'immunité innée, principalement des monocytes et des macrophages, ainsi que des lymphocytes T $CD4^+$ de l'immunité adaptative, s'accumulent au sein des premières lésions arthériosclérouses. Ces cellules inflammatoires produisent des médiateurs qui attirent les cellules musculaires lisses vasculaires, habituellement quiescentes dans la média[3] sous-jacente, vers l'intima, où elles prolifèrent. La production de protéines de la matrice extracellulaire par ces cellules musculaires lisses activées contribue à la formation d'une chape fibreuse essentiellement constituée de collagène.

Les macrophages présents dans la plaque accumulent des lipides et se transforment en cellules spumeuses, une caractéristique clé de l'athérome. Tout au long du processus d'athérogenèse, un équilibre instable s'installe entre les stimuli pro-inflammatoires et les mécanismes régulateurs, tels que la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGFβ [*transforming growth factor β*]) et l'expansion de lymphocytes T régulateurs $CD4^+$ exprimant le facteur de transcription FOXP3 (*forkhead box P3*).

[3] La média l'une des 3 couches de la paroi des artères et des veines, qui se situe entre l'adventice et l'intima. Il s'agit de la couche la plus épaisse, qui est formée de fibres élastiques et de cellules musculaires lisses (ndlr).

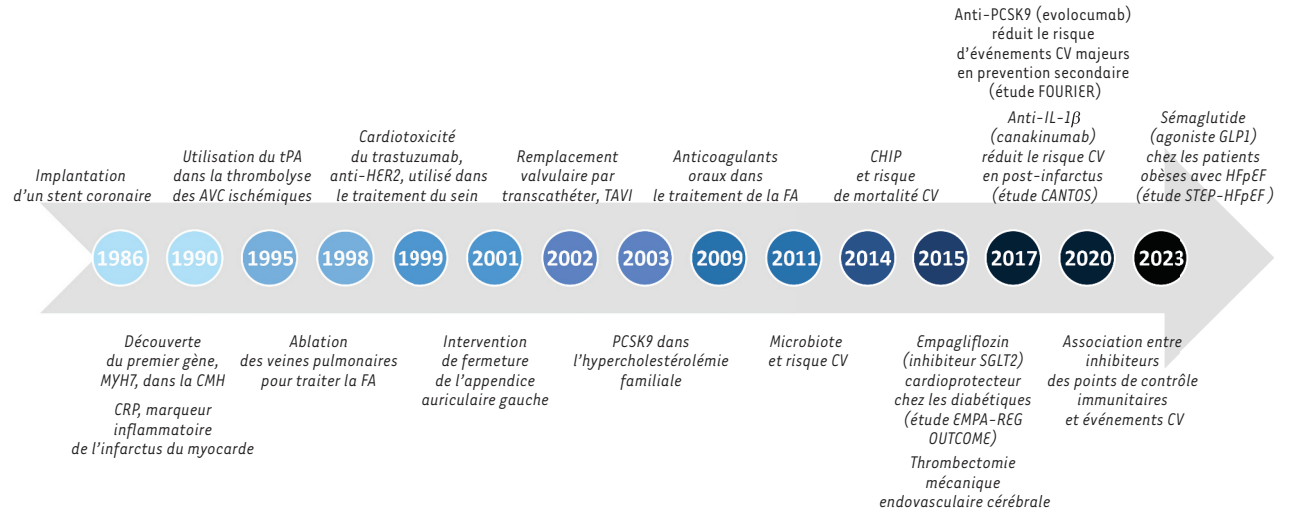

Figure 1. Avancées majeures en recherche cardiovasculaire au cours des 40 dernière années. *CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; CRP : C-reactive protein (protéine C-réactive); tPA : tissue-plasminogen activator (activateur du palminogène tissulaire); AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation atriale ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation (implantation de valve aortique par voie percutanée) ; CHIP : Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (hématopoïèse clonale de signification indéterminée); SGLT2 : sodium/glucose cotransporteur 2 ; CV : cardiovasculaire ; PCSK9 : proprotein convertase subtilisin/kexin 9* ; GLP1 : *glucagon-like protein 1* ; *HFpEF : heart failure with preserved ejection fraction (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée).*

À mesure que les lésions progressent, les cellules spumeuses et les cellules musculaires lisses peuvent mourir, contribuant à la formation d'un noyau nécrotique riche en lipides. Les cellules inflammatoires sécrètent alors des protéases, notamment des MMP (*matrix metalloproteinases*), qui dégradent le collagène de la chape fibreuse, fragilisant ainsi la plaque et augmentant le risque de rupture. De plus, les médiateurs pro-inflammatoires produits par les leucocytes présents dans la lésion stimulent l'expression du facteur tissulaire, un puissant agent procoagulant. Lorsque la plaque se rompt, ce facteur tissulaire peut déclencher la formation d'un thrombus, responsable d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.

Le myocarde lésé par l'ischémie subit ensuite une série de réponses inflammatoires finement orchestrées, caractéristiques d'une lésion tissulaire aiguë et de son processus de réparation. Quelques heures après l'ischémie aiguë, des granulocytes neutrophiles infiltrent le tissu lésé. Environ un jour après le début de l'infarctus, une sous-population de monocytes pro-inflammatoires (Ly-6C^{high} chez la souris et monocytes « classiques » CD14^{++}CD16^{-} chez l'homme) s'accumule dans la zone infarcie [7]. Quelques jours plus tard, une autre sous-population de monocytes aux fonctions réparatrices (Ly-6C^{low} chez la souris et monocytes « non-classiques » CD14^{+}CD16^{+} chez l'homme) colonise la région lésée, préparée par la première vague de monocytes hautement inflammatoires, phagocytaires et protéolytiques, qui ont éliminé les débris nécrotiques. Ces macrophages réparateurs sécrètent des médiateurs pro-fibrotiques, tels que le TGF-β, et des effecteurs angiogéniques comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Cette cascade d'actions cellulaires aboutit à la formation d'une matrice provisoire, stimule l'angiogenèse et favorise la fibrose, des étapes clés du processus de cicatrisation (formation d'un tissu de granulation).

Ainsi, l'inflammation intervient à toutes les phases de la maladie coronarienne, de l'initiation des lésions d'athérosclérose à leur progression et leur rupture, en passant par le déclenchement de l'infarctus aigu et la réponse tissulaire post-ischémique. Dès les années 1990, il a été démontré que les niveaux plasmatiques de CRP (*C-reactive protein*), un biomarqueur intégrateur de l'inflammation, sont élevés chez les patients atteints d'infarctus du myocarde [8]. Aujourd'hui, la CRP à haute sensibilité (hsCRP) est couramment utilisée dans les études cliniques pour classer les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé [9].

La cardiologie interventionnelle

L'angioplastie

La reperfusion myocardique, également appelée revascularisation ou recanalisation, repose sur le concept selon lequel l'occlusion d'une artère coronaire entraîne un processus de mort cellulaire qui s'étend progressivement dans les heures suivant l'infarctus. L'intervention vise à déboucher rapidement l'artère occluse ou rétrécie afin de rétablir une circulation sanguine normale et d'irriguer le muscle cardiaque affecté. L'angioplastie consiste à

introduire un ballonnet via l'artère humérale ou fémorale, puis à le pousser jusqu'à l'artère coronaire sous contrôle radioscopique. Une fois en place, le ballonnet est gonflé jusqu'à ce que l'artère s'ouvre suffisamment pour permettre un bon apport sanguin. Il est ensuite dégonflé et retiré. Après l'angioplastie, un stent, dispositif maillé en acier, est laissé en place pour maintenir l'artère ouverte. Le premier stent coronaire a été implanté chez l'homme en 1986 par le professeur Jacques Puel à Toulouse. Toutefois, les premières générations de stents entraînaient, dans les mois ou années suivant leur implantation la formation d'un épaississement de la paroi artérielle (hyperplasie intimale) dû à une prolifération des cellules musculaires lisses, augmentant le risque de resténose[4]. Pour limiter ce risque, une première approche a consisté à enrober les stents métalliques de revêtements biocompatibles. Par la suite, des stents, dits « actifs », libérant des molécules antiprolifératives comme la rapamycine, ont prouvé leur effet préventif dans la prévention de l'hyperplasie intimale et ont considérablement réduit le risque de resténose. Aujourd'hui, de nouvelles générations de stents, tels que les stents actifs à polymère biodégradable, ultra-fins, sont en développement et offrent un risque de resténose encore plus faible [10].

L'implantation percutanée de valve aortique

Chez les patients souffrant de sténose aortique sévère, caractérisée par un rétrécissement de l'ouverture de la valve aortique obstruant le flux sanguin du ventricule gauche vers l'aorte, la pose de valves aortiques par cathéter est devenue une alternative révolutionnaire. Cette technique de réparation et de remplacement valvulaire transcathéter a été introduite en 2002 au CHU de Rouen. Son développement a commencé au début des années 2000, à la suite des expérimentations animales et des tests en laboratoire menés par l'équipe d'Alain Cribier et Hélène Eltchaninoff à Rouen [11]. La technique de réparation et de remplacement valvulaire transcathéter permet de remplacer la valve aortique du cœur par une prothèse valvulaire insérée par voie artérielle (cathétérisme), évitant ainsi une intervention à thorax ouvert et une circulation extracorporelle. Cette technique a rapidement gagné en popularité et a été validée par de nombreuses études cliniques démontrant son efficacité et sa sécurité pour les patients à haut risque chirurgical.

La fermeture de l'appendice auriculaire gauche

Les premières interventions de fermeture de l'appendice auriculaire gauche remontent aux années 2000. Cette procédure s'est imposée pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de fibrillation atriale [12]. L'appendice auriculaire gauche est une petite poche en forme de sac située dans l'oreillette gauche du cœur, un site privilégié pour la formation de caillots sanguins, notamment chez les patients souffrant de fibrillation atriale, un trouble du rythme cardiaque qui perturbe la contraction des oreillettes, rendant plus difficile pour le cœur de pomper efficacement le sang. Lors d'une opération à cœur ouvert, l'appendice auriculaire gauche peut être directement fermé ou excisé. Toutefois, des techniques moins invasives existent, permettant d'insérer un dispositif par une petite incision cutanée, souvent via une veine, pour obstruer l'appendice auriculaire. En éliminant l'une des principales sources de caillots, la fermeture de l'appendice auriculaire réduit de manière significative le risque d'accident vasculaire cérébral chez ces patients.

L'ablation de la fibrillation atriale

En 1998, le cardiologue et électrophysiologiste français, Michel Haïssaguerre, a transformé la prise en charge de la fibrillation atriale en identifiant son origine dans les veines pulmonaires [13]. Cette avancée a conduit à l'adoption de l'ablation des veines pulmonaires comme traitement de référence, utilisant l'ablation thermique (radiofréquence et cryoénergie) ou l'ablation par électroporation. Au-delà du contrôle du rythme cardiaque, cette technique a démontré des bénéfices majeurs : réduction du risque d'accident vasculaire cérébral, préservation des fonctions cognitives, et baisse de la mortalité cardiaque.

Thérapies innovantes

Traitements de l'insuffisance cardiaque

Les agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP1)

Après la découverte, dans les années 1980, d'une nouvelle hormone digestive, le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), libérée par les cellules intestinales de type L[5] et impliquée dans la régulation de la glycémie et de l'appétit, son rôle dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité est devenu un sujet d'intérêt majeur. Dans les années 2010-2020, des agonistes du GLP-1 à action prolongée, comme le dulaglutide et le sémaglutide, ont été développés pour le traitement de ces maladies. Ces molécules exercent des effets pléiotropes, notamment sur le système cardiovasculaire, en agissant sur les récepteurs de GLP-1 présents dans le cœur et les vaisseaux sanguins, ce qui a conduit à l'évaluation de leur intérêt pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Plus récemment, les recherches se sont concentrées sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF, « *heart failure with preserved ejection fraction* »)[6], souvent associée à l'obésité. En 2023, une étude

[4] La resténose est la reformation d'un rétrécissement dans une artère précédemment traitée par angioplastie, souvent causée par une cicatrisation excessive de la paroi artérielle, entraînant des symptômes tels que douleur thoracique lors d'activités physiques (ndlr).

[5] Les cellules intestinales de type L sont un sous-type de cellules entéroendocrines présentes dans l'épithélium intestinal. Ces cellules jouent un rôle crucial dans la régulation de diverses fonctions physiologiques en produisant et sécrétant des hormones en réponse à des stimuli spécifiques (ndlr).

[6] L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est un syndrome cardiaque caractérisé par des symptômes d'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale ou préservée (≥ 50 %), et des anomalies échocardiographiques (ndlr).

menée chez des patients obèses atteints d'HFpEF (étude STEP-HFpEF) a mis en évidence un bénéfice de l'utilisation du sémaglutide [14]. En 2024, une nouvelle étude suggère que le tirzépatide réduit significativement le risque d'hospitalisation et de décès chez les patients atteints d'HFpEF [15]. Ces avancées récentes témoignent de l'intérêt croissant pour l'utilisation des agonistes du GLP-1 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en particulier chez les patients obèses ou présentant une fraction d'éjection préservée.

Les glifozines, des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2

La réabsorption du glucose à partir du filtrat glomérulaire est un processus actif, couplé au sodium et nécessitant une protéine de transport appelée cotransporteur sodium-glucose (SGLT, *sodium-glucose linked transporter*). Deux isoformes de SGLT ont été décrites : SGLT1, principalement localisée dans l'intestin grêle et ayant un effet limité sur le tubule rénal, et SGLT2, responsable de plus de 90 % de la réabsorption du glucose et de 65 % de celle du sodium. Dans les années 1990, le premier inhibiteur synthétique du SGLT2, administrable par voie orale et capable de réduire l'hyperglycémie chez des rats diabétiques, a été mis au point. Par la suite, entre 2012 et 2017, plusieurs inhibiteurs du SGLT2, appelés gliflozines, ont été développés pour traiter le diabète de type 2. Ces médicaments n'induisent pas d'hypoglycémie, car leur action est indépendante de l'insuline. Étant donné la relation bien établie entre le diabète de type 2, la maladie coronarienne et la néphropathie, un essai clinique de grande envergure, EMPA-REG OUTCOME, a évalué l'intérêt de l'empagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire [16]. Les résultats ont mis en évidence une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs. D'autres études ont confirmé que les gliflozines réduisent de manière significative et quasi identique, tant chez les patients diabétiques que non-diabétiques, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ainsi que la mortalité cardiovasculaire [17]. Les inhibiteurs du SGLT2 ont ainsi entraîné un changement de paradigme majeur dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou à haut risque de développer cette maladie, ainsi que dans la gestion de la progression de la maladie rénale chronique.

Traitements de l'athérothrombose

Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)

Une nouvelle classe de médicaments est récemment venue enrichir l'arsenal thérapeutique destiné à normaliser les taux de cholestérol : les inhibiteurs de PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9). Disponibles depuis quelques années, ces traitements ont été développés à la suite de la découverte, en 2003, par Catherine Boileau à l'hôpital Necker, du rôle du gène PCSK9 dans l'hypercholestérolémie familiale [18, 19]. Il a ensuite été mis en évidence qu'une mutation « perte de fonction » de ce gène induisait une réduction de 30 % du taux de LDL-cholestérol et une diminution de 90 % du risque cardiovasculaire par rapport à la population non porteuse de la mutation [20]. Les anticorps monoclonaux alirocumab et évolocumab ont été développés pour bloquer la protéine PCSK9, qui limite physiologiquement la capacité d'élimination du LDL-cholestérol par ses récepteurs spécifiques au niveau du foie, en se fixant à ces derniers et en induisant ainsi leur dégradation. Les essais cliniques ont montré qu'en association avec les statines, ces inhibiteurs permettent une réduction d'environ 70 % des taux élevés de LDL, ainsi qu'une diminution d'environ 15 % des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu [21] ou d'une maladie athéromateuse stable [22].

Les anti-inflammatoires

En 2017, pour la première fois, une étude prospective (CANTOS, *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*), menée avec le canakinumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1β, en complément d'un traitement standard intensif, a démontré qu'une action ciblée sur l'inflammation permettait de réduire le risque de nouveaux événements cardiovasculaires majeurs chez des patients ayant déjà subi un premier infarctus et présentant un taux élevé de protéine C réactive (CRP) à haute sensibilité (> 2 mg/L), marqueur d'une inflammation de bas grade [23]. Le canakinumab réduit significativement les événements cardiovasculaires en prévention secondaire, sans modifier le profil lipidique, confirmant ainsi l'hypothèse inflammatoire de l'athérothrombose et le rôle central de l'inflammation dans les événements cardiovasculaires. Il est intéressant de noter que chez les patients dont le taux de CRP à haute sensibilité chutait en dessous de 2 mg/L, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs diminuait de manière très significative (– 25 %). En revanche, chez ceux dont le taux de CRP à haute sensibilité restait égal ou supérieur à 2 mg/L, le traitement ne montrait aucun bénéfice.

Traitements des accidents vasculaires cérébraux

La thrombolyse

Depuis la création des unités neurovasculaires dans les années 1970, le développement des traitements thrombolytiques[7] par voie intraveineuse dans les années 1990, et enfin l'avènement de la thrombectomie[8] mécanique au milieu des années 2010, ont marqué des avancées majeures dans la prise en charge des

[7] La thrombolyse consiste en la dissolution le caillot sanguin qui obstrue l'artère cérébrale (ndlr).

[8] La thrombectomie consiste à introduire, sous contrôle radioscopique, un cathéter par l'artère fémorale et à le remonter jusqu'à l'artère obstruée dans le cerveau (ndlr).

accidents vasculaires cérébraux ischémiques. L'utilisation de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA *pour tissue-plasminogen activator*) dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques remonte à 1995 aux États-Unis. Initialement, son administration était limitée aux trois premières heures suivant l'apparition des symptômes [24]. En 2009, sur la base de nouvelles données scientifiques, la fenêtre thérapeutique a été élargie à 4,5 heures après le début des symptômes. À ce jour, le tPA reste le seul traitement médicamenteux validé pour la fibrinolyse dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, applicable dans cette fenêtre thérapeutique. Le ténectéplase, une variante génétiquement modifiée de l'altéplase (forme de tPA couramment utilisée), caractérisée par une élimination plus lente dans le plasma, une meilleure spécificité pour la fibrine et une grande résistance au PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), l'inhibiteur physiologique du tPA, pourrait constituer une alternative raisonnable à l'altéplase avec des taux de reperfusion potentiellement plus élevés [25].

La thrombectomie

La première thrombectomie mécanique par voie endovasculaire, en cas de caillot sanguin dans le cerveau, a été réalisée en 1994 à Göteborg, en Suède. Mais ce n'est qu'en 2015 que les résultats de cinq essais, menés dans différents pays, ont démontré de façon incontestable la sécurité et l'efficacité de la thrombectomie mécanique avec des stents récupérateurs pour améliorer les résultats et réduire la mortalité des patients pris en charge dans un délai de six heures après l'apparition des symptômes et présentant une occlusion proximale des artères cérébrales [26]. Cette approche a considérablement amélioré les chances de récupération, multipliant par deux la probabilité d'éviter des séquelles invalidantes après un AVC ischémique causé par l'obstruction d'une artère de gros calibre.

Les anticoagulants oraux directs

L'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation atriale est cinq fois plus élevée que chez les témoins appariés en âge. Pendant longtemps, la warfarine, un dérivé de la coumarine, qui inhibe l'action de la vitamine K nécessaire à la production des facteurs de la coagulation, a été le seul traitement disponible pour réduire cette incidence. Toutefois, malgré son efficacité, sa gestion est contraignante et ne convient qu'à un sous-groupe de patients nécessitant une anticoagulation et n'ayant pas de contre-indications. À partir des années 2010, de nouveaux anticoagulants oraux directs ont été progressivement introduits pour le traitement de la fibrillation atriale. Le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine, a été le premier en 2009 [27], suivi par le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, tous trois inhibiteurs du facteur Xa[9]. Ces agents se sont révélés efficaces, sans qu'aucun ne présente de supériorité clinique évidente sur les autres.

[9] Le facteur Xa est une enzyme clé dans le processus de coagulation sanguine qui joue un rôle crucial dans la formation de caillots sanguins en convertissant la prothrombine en thrombine, qui à son tour, convertit le fibrinogène en fibrine, constituant essentiel des caillots sanguins (ndlr).

Hématopoïèse clonale de signification indéterminée

L'utilisation des techniques de séquençage à haut débit permet désormais d'identifier des mutations somatiques dans les cellules hématopoïétiques, à l'origine de l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP pour *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*)[10]. Ces altérations génétiques, détectées chez des individus sans maladie hématologique, concernent principalement des gènes comme *DNMT3A (DNA methyltransferase 3 α)*, *TET2 (Tet methylcytosine dioxygenase 2)*, *ASXL1* (*additional sex combs like 1, transcriptional regulator*) et *Jak2 (Janus kinase 2)*, dont les mutations avaient initialement été associées à des hémopathies malignes. Notons que plus de 90 % des cas de CHIP impliquent les gènes *DNMT3A* et *TET2*. Bien que le risque annuel de transformation en hémopathie maligne (myéloïde ou lymphoïde) reste modéré (0,5 à 1 %), la présence d'hématopoïèse clonale de signification indéterminée constitue un marqueur de risque significatif. De façon surprenante, une étude publiée en 2014 a révélé un doublement du risque de mortalité globale d'origine cardiovasculaire associé à l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée [28]. Des modèles murins ont établi un lien de causalité entre ces mutations et l'athérosclérose. Les mutations *TET2*, parmi les plus fréquentes dans les cas d'hématopoïèse clonale de signification indéterminée, entraînent une expression accrue des gènes inflammatoires dans les monocytes et les macrophages [29], ainsi qu'une activation accrue de l'inflammasome NLRP3 et une sécrétion augmentée d'IL-1β [30]. Ces mécanismes expliqueraient en partie le rôle de l'hématopoïèse clonale dans l'inflammation liée au vieillissement et l'incidence accrue des pathologies cardiovasculaires avec l'âge.

Les progrès en cardio-oncologie

La cardio-oncologie s'est imposée comme une sous-spécialité cardiovasculaire majeure au cours des deux dernières décennies, répondant à des besoins cliniques croissants et offrant de nouvelles perspectives de recherche. Les anciennes chimiothérapies non spécifiques, notamment les anthracyclines[11], et la

[10] L'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) est un concept émergent en médecine qui désigne la présence de mutations somatiques dans les cellules souches hématopoïétiques chez des individus qui ne présentent pas de maladie hématologique apparente. Ces mutations sont acquises au cours de la vie et leur fréquence augmente avec l'âge (ndlr).

[11] Les anthracyclines sont une famille de médicaments anticancéreux d'origine naturelle. Elles agissent en inhibant la topoisomérase II (ndlr).

radiothérapie étaient déjà connues pour leur cardiotoxicité. L'insuffisance cardiaque associée aux anthracyclines a d'abord été particulièrement étudiée chez les enfants [31]. Contrairement aux attentes, l'avènement des thérapies ciblées n'a pas éliminé ces risques. Le trastuzumab, un anticorps dirigé contre HER2 (ou ERBB2 pour *Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2*) utilisé dans le cancer du sein, a été associé à des cardiomyopathies il y a plus de vingt ans [32]. Depuis, diverses thérapies anticancéreuses ciblées, allant des petites molécules inhibitrices de kinases aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (comme les récepteurs PD-1 [*programmed cell death 1*], et CTLA-4 [*Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4*], ou le ligand PD-L1 [*programmed cell death 1 ligand 1*]), ont été associées à des complications cardiovasculaires et cardiométaboliques. Ces séquelles prennent une importance croissante sur le plan clinique, notamment en raison de l'amélioration du pronostic des patients atteints de cancer. Aux États-Unis, on recense près de 20 millions de survivants au cancer, soit environ 6 % de la population. Chez ces patients, les maladies cardiovasculaires sont désormais la principale cause de mortalité.

La cardio-oncologie offre une plateforme unique pour approfondir notre compréhension des maladies cardiovasculaires. Les thérapies oncologiques de précision ciblent des protéines ou des voies spécifiques, permettant d'étudier leur rôle dans la physiologie cardiovasculaire. L'observation des effets secondaires cardiovasculaires fournit des informations précieuses sur les mécanismes pathologiques. Par exemple, les myocardites induites par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont mis en évidence le rôle de PD-1 et de ses ligands dans les pathologies cardiovasculaires. De plus, les patients traités par anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-CTLA4 présentent un risque accru d'inflammation vasculaire et de progression de l'athérosclérose, démontrant pour la première fois chez l'être humain le rôle pro-athérogène des cellules T effectrices [33]. Par ailleurs, de nouvelles cibles thérapeutiques, comme LAG3 (*lymphocyte-activation gene 3*), une protéine ayant un rôle d'inhibiteur de point de contrôle exprimée à la surface des cellules T activées et se liant avec une haute affinité aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, pourraient apporter des indications sur le rôle de l'immunité dans les cardiomyopathies [34]. C'est notamment le cas du relatlimab, qui cible LAG3 dans le mélanome métastatique.

Le rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe composé d'environ 100 000 milliards de micro-organismes, principalement des bactéries appartenant aux phyla *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Essentiel à la santé, il joue un rôle clé dans la digestion, la synthèse de vitamines, le développement du système immunitaire et la protection de la muqueuse intestinale [35]. Chaque individu possède un microbiote unique, influencé par l'alimentation, l'âge et l'environnement. Il produit divers métabolites aux effets locaux et systémiques, notamment les acides gras à chaîne courte (AGCC), issus de la fermentation des fibres, bénéfiques pour la santé [36]. Un déséquilibre du microbiote, ou dysbiose, altère la production de ces métabolites et peut affecter la santé digestive, métabolique et immunitaire [37].

Bien que la présence d'ADN bactérien, notamment celui de *Chlamydia pneumoniae*, ait été détectée dans des plaques d'athérome dès le début des années 1990 [38], son rôle direct dans l'athérosclérose n'a jamais été démontré. Le consensus scientifique privilégie plutôt un effet systémique du microbiote intestinal sur cette maladie. En 2011, une étude pionnière a mis en évidence l'influence du microbiote sur l'athérosclérose via la production d'oxyde de triméthylamine N-oxide (TMAO). Ce métabolite résulte de la dégradation de la choline et de la L-carnitine, dont la principale source est la viande rouge, par certaines bactéries intestinales, puis il est transformé par le foie. Le TMAO favorise l'accumulation de macrophages spumeux dans les plaques d'athérome [39]. Chez l'être humain, des taux élevés de TMAO sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires et de mortalité [39, 40].

L'alimentation joue un rôle déterminant dans la composition et le fonctionnement du microbiote. Un régime riche en graisses et pauvre en fibres réduit la production d'acides gras à chaîne courte, favorisant l'athérosclérose [41]. Une augmentation de la perméabilité intestinale pourrait également jouer un rôle en facilitant la translocation de composants bactériens pro-inflammatoires comme le lipopolysaccharide (LPS), activant des récepteurs *Toll-like* (TLR).

Malgré une variabilité interindividuelle, trois entérotypes[12] principaux, *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*, ont été identifiés. L'entérotype 1 (*Bacteroides*) est corrélé à une faible diversité bactérienne et à des troubles métaboliques, souvent liés aux maladies cardiovasculaires. Les patients obèses traités par statines présentent une diminution de la prévalence de l'entérotype *Bacteroides*, généralement associé à un microbiote dysbiotique, par rapport aux patients obèses non traités [42], suggérant un lien potentiel entre statines, protection cardiovasculaire et équilibre du microbiote.

Moduler le microbiote intestinal représente une piste prometteuse pour la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. Plusieurs stratégies sont actuellement à l'étude, notamment l'usage de prébiotiques (fibres alimentaires stimulant la croissance de bactéries bénéfiques), de probiotiques (micro-organismes vivants ayant des effets positifs sur l'hôte) et de postbiotiques (métabolites microbiens bioactifs).

[12] Signature bactérienne intestinale. Il s'agit de l'ensemble des bactéries constituant un microbiote intestinal particulier. Un entérotype peut être associé à une maladie (ndlr).

L'adoption d'un régime méditerranéen, riche en fibres et en polyphénols, favorise un microbiote diversifié et anti-inflammatoire, réduisant la production de métabolites pro-athérogènes comme le TMAO. L'optimisation du microbiote intestinal apparaît ainsi comme une approche préventive et thérapeutique prometteuse contre les maladies cardiovasculaires.

Conclusion

Au cours des 40 dernières années, nous avons été témoins d'une véritable révolution en cardiologie. Ce qui était autrefois perçu comme inéluctable ou difficilement traitable est désormais mieux compris, mieux anticipé, et surtout mieux pris en charge. Grâce à des innovations constantes, le traitement des maladies cardiovasculaires a profondément transformé la prise en charge des maladies cardiovasculaires, entraînant une amélioration significative de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients.

Parmi les avancées qui nous semblent les plus prometteuses figurent les agonistes du GLP-1. Nous commençons tout juste à en entrevoir les bénéfices dans le domaine cardiovasculaire, mais tout porte à croire qu'ils pourraient avoir un impact aussi déterminant que celui des statines lors de leur introduction à la fin des années 1970.

Les traitements ciblant la PCSK9 connaissent également une évolution fascinante. Qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux, de siRNA ou d'oligonucléotides antisens, ces approches ont déjà démontré une grande efficacité contre l'hypercholestérolémie et les maladies athérothrombotiques. Aujourd'hui, le développement de vaccins dirigés contre cette protéine ouvre des perspectives encore plus ambitieuses : une réduction durable du LDL-cholestérol sans administrations fréquentes. Plusieurs formulations vaccinales ont d'ores et déjà prouvé leur efficacité dans des modèles précliniques. Parmi elles, les vaccins peptidiques reposant sur des épitopes de la PCSK9 associés à des adjuvants tels que la toxine tétanique ou encapsulés dans des transporteurs de type nanoliposomes [43], suscitent un intérêt particulier.

Tout autant passionnants nous paraissent l'essor des technologies telles que les études d'association pangénomique (GWAS), combinées aux approches multi-omiques et à l'imagerie moléculaire multimodale des plaques d'athérosclérose. Ces outils permettent désormais de cartographier avec une précision inédite les voies moléculaires causales, jusqu'à une résolution monocellulaire. Ils révolutionnent notre compréhension des mécanismes immunitaires impliqués dans l'athérosclérose et jouent un rôle central dans la caractérisation des réponses immunitaires adaptatives spécifiques à un antigène. Cela ouvre la voie à des thérapies immunomodulatrices plus ciblées, plus fines et plus personnalisées. Les premiers essais de phase I/II utilisant de faibles doses d'IL-2 pour stimuler l'expansion des cellules T régulatrices [44], ou des anticorps anti-CD20 pour éliminer les lymphocytes B [45], après un infarctus, sont porteurs d'espoir pour réduire le risque de récidive post-infarctus du myocarde. Ces résultats devront bien sûr être confirmés par des études de phase III pour établir le bénéfice clinique de ces approches d'immunothérapie dans la prévention des événements cardiovasculaires, mais l'élan est incontestablement là.

Au-delà des nouvelles stratégies thérapeutiques, d'autres domaines nous semblent tout aussi inspirants : l'imagerie de nouvelle génération, l'intelligence artificielle, qui permet d'analyser des données complexes de manière inédite, facilitant ainsi le diagnostic, la prédiction des risques et l'optimisation des traitements, ou encore la médecine numérique, avec des objets connectés, comme les montres, capables d'enregistrer un électrocardiogramme en temps réel. La prévention génétique, la thérapie génique et la médecine régénérative offrent également des perspectives prometteuses, notamment pour le traitement des cardiomyopathies génétiques ou pour la régénération des tissus après un infarctus.

Enfin, il nous semble essentiel d'évoquer les avancées en matière de xénotransplantation. Début 2022, une première xénotransplantation cardiaque à visée compassionnelle a été réalisée aux États-Unis chez un patient en insuffisance cardiaque terminale, à partir d'un cœur de porc génétiquement modifié [46]. En mars 2024, ce sont des reins de porc, également modifiés génétiquement, qui ont été transplantés avec succès chez un patient atteint d'une maladie rénale terminale [47]. Ces prouesses sont le fruit d'années de recherche en biotechnologie et en édition du génome, notamment grâce à la technique CRISPR-Cas9, permettant d'adapter le génome porcin pour prévenir le rejet immunitaire. L'analyse approfondie des mécanismes de rejet observés après ces greffes est en cours [48], ouvrant la voie à des transplantations futures de cœurs, de reins, voire d'autres organes porcins, avec une espérance de survie à long terme des greffons désormais envisageable. ◊

Forty years of advances in cardiology

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCES

1. Puymirat E, Simon T, Cayla G, *et al.* Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017 ; 136 : 1908-19.
2. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, *et al.* A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990 ; 62 : 999-1006.
3. Carrier L, Bonne G, Bährend E, *et al.* Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 1997 ; 80 :427-34.
4. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS. Deciphering the super relaxed state of human beta-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018 ; 115 : E8143-52

5. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, *et al.* Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2023 ; 44 : 4622-33.
6. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006 ; 86 : 515-81.
7. Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI. Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. *Physiol Rev* 2013 ; 93 : 1743-802.
8. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 168-72.
9. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : C19-31.
10. Torii S, Jinnouchi H, Sakamoto A, *et al.* Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies. *Nat Rev Cardiol* 2020 ; 17 : 37-51.
11. Eltchaninoff H, Gilard M, Cribier A. TAVI at 20: how a crazy idea led to a clinical revolution. *EuroIntervention* 2022 ; 18 : 15-18.
12. Garg J, Kabra R, Gopinathannair R, *et al.* State of the art in left atrial appendage occlusion. *JACC Clin Electrophysiol* 2025 ; 11 : 602-41.
13. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary peins. *New Engl J Med* 1998 ; 339 : 659-66.
14. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, *et al.* Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 1069-84.
15. Packer M, Zile MR, Kramer CM, *et al.* Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2025 ; 392 : 427-37.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117-28.
17. Braunwald E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 2024-34.
18. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003 ; 34 :154-6.
19. Lambert G, Costet P, Krempf M *et al.* PCSK9 : un nouveau gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1068-70
20. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1264-72.
21. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2097-107.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1713-22.
23. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1119-31.
24. National Institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581-87.
25. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) investigators, Van De Werf F, Adgey J, *et al.* Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 716-22.
26. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016 ; 387 : 1723-31.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; ;361 : 1139-51.
28. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, *et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2488-98.
29. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, *et al.* Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 111-21.
30. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, *et al.* Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 2017 ; 355 : 842-47.
31. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, *et al.* The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 145-53.
32. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 1999 ; 344 : 783-92.
33. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, *et al.* Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020 ; 14 2: 2299-311.
34. Ascierto PA, Lipson EJ, Dummer R, *et al.* Nivolumab and relatlimab in patients with advanced melanoma that had progressed on anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy: results from the phase I/IIa RELATIVITY-020 trial. *J Clin Oncol* 2023 ; 41 : 2724-35.
35. Groussin M et Mazel F. Évolution des microbiotes intestinaux de mammifères et ses conséquences sur la santé humaine. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 1038-42.
36. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016 ; 535 : 56-64.
37. Sansonetti PJ et Doré J. Le microbiome humain à l'épreuve de l'anthropocène — De la corrélation à la causalité et à l'intervention. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 757-65.
38. Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler Thromb* 1993 ; 13 : 1501-4.
39. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011 ; 472 : 57-63.
40. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, *et al.* Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J* 2017 ; 38 : 2948-56.
41. Laurans L, Mouttoulingam N, Chajadine M, *et al.* An obesogenic diet increases atherosclerosis through promoting microbiota dysbiosis-induced gut lymphocyte trafficking into the periphery. *Cell Rep* 2023 ; 42 : 113350.
42. Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, *et al.* Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature* 2020 ; 581 : 310-15.
43. Momtazi-Borojeni AA, Banach M, Tabatabaei SA, Sahebkar A. Preclinical toxicity assessment of a peptide-based antiPCSK9 vaccine in healthy mice. *Biomed. Pharmacother* 2023 ; 158 : 114170.
44. Zhao TX, Sriranjan RS, Tuong ZK, *et al.* Regulatory T-Cell Response to Low-Dose Interleukin-2 in Ischemic Heart Disease. *NEJM Evid* 2022 ; 1 : EVIDoa2100009.
45. Zhao TX, Aetesam-Ur-Rahman M, Sage AP, *et al.* Rituximab in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: an experimental medicine safety study. *Cardiovasc Res* 2022 ; 118 : 872-882.
46. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, *et al.* Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med* 2022 ; 387 : 35-44.
47. Kawai T, Williams WW, Elias N, *et al.* Xenotransplantation of a Porcine Kidney for End-Stage Kidney Disease. *N Engl J Med* 2025 Feb 7. doi: 10.1056/NEJMoa2412747. Online ahead of print.
48. Loupy A, Goutaudier V, Giarraputo A, *et al.* Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study. *Lancet* 2023 ; 402 : 1158-69.