

L'athérosclérose est une pathologie multifactorielle due à de nombreux facteurs de risque et à un terrain génétiquement favorable. Elle est caractérisée par des zones vasculaires contenant des cellules mononucléées et musculaires lisses proliférantes associées à des composants de la matrice extracellulaire; il en résulte un épaississement et un durcissement de la paroi artérielle. Stricto sensu, les lésions d'athérosclérose sont localisées dans l'intima; elles contiennent également des cellules spumeuses et des dépôts de cristaux de cholestérol.

L'activation du système immunitaire dans les lésions athéromateuses est supportée par la présence d'immunoglobulines et de dépôts de complément et par une infiltration lymphocytaire CD4<sup>+</sup> et IL-2R<sup>+</sup>. De plus, la majorité des cellules T, des macrophages et des cellules musculaires lisses expriment HLA-DR indiquant une production locale d'interféron  $\gamma$ . Les cellules B y sont rares et les granulocytes peu nombreux. Il y a aussi une production locale de nombreuses cytokines qui stimulent la prolifération, la différenciation cellulaire et la cytotoxicité, telles que l'IL-1, l'IL-8, le TNF- $\alpha$ , le MCP-1, le PDGF et l'IFN- $\gamma$ . La majorité des cellules T sont TCR- $\alpha/\beta$ , mais une proportion importante (10 à 15%) expriment TCR- $\gamma/\delta$ . Cela permet de définir la présence d'un système lymphoïde associé aux vaisseaux (VALT) dont la distribution est superposable aux zones préférentielles de développement des lésions d'athérosclérose. Enfin, ces cellules réagissent préférentiellement avec les protéines de stress telles que les hsp 60/65. Les hsp 60/65 sont phylogénétiquement hautement conservées et constituent un déterminant immunologique majeur des bactéries; elles sont largement impliquées dans le déclenchement de maladies auto-immunes. De plus, des titres importants d'anticorps anti-hsp 60/65 sont présents chez les patients présentant des lésions d'athérosclérose et croisent, en particulier, avec les hsp des *Chlamydiae* et des mycobactéries. Cependant, pour permettre l'interaction des cellules T hsp 60/65 spécifiques avec les cellules endothéliales, l'expression conjointe d'hsp 60/65 et de molécules d'adhésion est nécessaire dans les conditions du flux artériel. En fait, les LDL oxydées sont des inducteurs puissants de l'expression conjointe par les cellules endothéliales artérielles d'hsp 60 et de molécules d'adhésion.

Ainsi, le principe général de l'activation de deux séries de gènes dans les maladies auto-immunes (l'un responsable de l'auto-réactivité et l'autre de la susceptibilité de l'organe cible) est retrouvé également dans l'athérosclérose. En effet, la plupart des individus ont des anticorps et des cellules T qui reconnaissent les hsp 60/65; le développement de la première étape inflammatoire de l'athérosclérose dépendra de la manière dont nous « traitons » notre endothélium, c'est-à-dire si l'expression d'hsp 60 est induite par les facteurs de risque classiques tels que l'HTA, la surcharge pondérale, le tabagisme et l'hypercholestérolémie. D'autres facteurs tels que l'infection virale ou bactérienne de la paroi artérielle sont également à prendre en compte. En conclusion, la théorie auto-immune de l'athérosclérose fédère plus qu'elle n'oppose les différentes théories basées sur l'observation et ouvre de séduisantes perspectives thérapeutiques.

#### Adresse de correspondance :

B. Polack  
Service d'hématologie  
CHU  
B:P : 217  
F-38043 Grenoble Cedex 09



#### Références

1. Raines EW, Ross R. Is overamplification of the normal macrophage defensive role critical to lesion development? *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 811 : 76-85.
2. Wang JM., Su S, Gong W, Oppenheim JJ. Chemokines, receptors, and their role in cardiovascular pathology. *Int J Clin Lab Res* 1998 ; 28 : 83-90.
3. Wick G, Romen M, Amberger A, Metzler B, Mayr M, Falkensammer G, Xu Q. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J*. 1997 ; 11 : 1199-207.