

INFLAMMATION ET ATHÉROSCLÉROSE : état de la question en 2004-2005

O. GACH (1), L. PIÉRARD (2), V. LEGRAND (3)

RÉSUMÉ : L'inflammation joue un rôle essentiel à tous les stades de l'athérosclérose, depuis l'initiation et la progression des lésions jusqu'à la déstabilisation clinique et la formation de plaque vulnérable. Dès lors, les marqueurs systémiques de l'inflammation sont devenus des outils précieux pour la prédiction d'événements cardio-vasculaires secondaires chez les patients admis pour syndrome instable mais aussi chez les individus sains. Ces marqueurs identifient les patients à haut risque et sont utilisés par conséquent afin d'adapter le traitement idéal. L'implication des processus inflammatoires dans la stratégie thérapeutique est détaillée dans la dernière partie de l'article.

INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS :
STATE OF THE ART IN 2004-2005.

SUMMARY : Inflammation plays a pivotal role in atherosclerosis; being present in all steps of the pathology, from initiation to the progression of the lesions to the development of vulnerable plaques and clinical destabilisation.

Therefore, systemic markers of inflammation have emerged to predict future cardiovascular events in patients initially admitted for unstable syndromes, but also in healthy subjects. These markers can identify high risk patients and they are used to adapt ideal treatment to the patient's profile. The implication of the inflammation process in the treatment strategies is described in the last part of the article.

KEYWORDS : Atherosclerosis - Inflammation - Coronary artery disease

INTRODUCTION

Bien que des progrès spectaculaires aient été réalisés au cours des deux dernières décennies dans l'étude de l'athérosclérose, tant dans la compréhension de sa physiopathologie que dans sa prise en charge thérapeutique, cette pathologie reste la première cause de mortalité dans les pays industrialisés (1).

A côté des facteurs de risque classiques, de nombreux facteurs prédictifs du risque coronaire ont été évalués au cours des dix dernières années. Parmi ceux-ci, les théories inflammatoires de l'athérosclérose ont fourni un nombre impressionnant de communications scientifiques et d'articles originaux dans la littérature et il apparaît que les phénomènes inflammatoires interviennent de façon importante dans la pathogénie de l'athérosclérose. Tous les stades de la maladie se caractérisent en effet par des stigmates d'inflammation aiguë ou chronique. De nombreux travaux ont souligné le potentiel de marqueurs d'inflammation tels que la protéine C-réactive (CRP), le fibrinogène, des immunoglobulines, les cytokines ou encore d'autres protéines de la phase aiguë comme indicateurs d'athérosclérose évolutive. Ces marqueurs inflammatoires permettent de mieux identifier les patients à plus haut risque et d'évaluer l'impact des traitements.

Le présent article résume les données les plus récentes à ce sujet et revoit leurs implications cliniques essentielles.

1. L'INFLAMMATION AU COURS DES DIFFÉRENTS STADES DE L'ATHÉROGENÈSE

A) STADE INITIAL : LA GENÈSE DE LA PLAQUE

L'étape initiale de l'athérogenèse correspond à une dysfonction endothéliale induite par des

forces hémodynamiques anormales, des substances vasoactives, des médiateurs issus de cellules sanguines ou liés aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques. A la suite d'une dysfonction endothéliale, des processus inflammatoires impliquant les lipoprotéines et 4 types cellulaires (macrophages, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et lymphocytes) précèdent à la genèse de la plaque d'athérosclérose selon la séquence d'événements suivants :

a) Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artérielle :

La première étape de la formation de la plaque est l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL, LDL cholestérol) dans l'intima. Trois lipoprotéines majeures sont le plus souvent observées dans les lésions et sont considérées comme athérogènes lorsqu'elles sont présentes en excès dans le plasma : LDL, β -VLDL et la lipoprotéine a (Lpa) (2). Parallèlement, l'hypertension artérielle, un diabète ou l'élévation de la CRP ont tendance à accroître la perméabilité endothéliale. Une fois déposées dans l'intima, ces lipoprotéines sont sujettes à des modifications chimiques oxydatives à l'origine de réactions secondaires notamment pro-inflammatoires (3, 4).

Les effets pro-inflammatoires des formes oxydées de LDL impliquent les peroxydes et d'autres réactifs d'oxygène intermédiaires qui activent la transcription nucléaire du facteur κ B (NF- κ B). Celui-ci joue un rôle clé dans l'orchestration des réponses immunes et inflammatoires en contrôlant la transcription de gènes codant pour de nombreuses cytokines et molécules d'adhésion (5).

(1) Résident Spécialiste, (2) Chargé de Cours, Chef de Service (3) Professeur, Chef de Service Associé, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman

b) *Recrutement des monocytes circulants :*

Les monocytes circulants adhèrent à la surface de l'endothélium, la traversent et se transforment en macrophages, puis en cellules spumeuses (6). Le recrutement de ces monocytes circulants nécessite une activation moyennant l'expression, à la surface endothéliale, de molécules d'adhésion dépendant au début de la présence de LDL oxydée dans l'intima, puis secondairement entretenue par des cytokines inflammatoires, exprimées par les cellules de la plaque. Ces molécules d'adhésion correspondent au VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) et ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule), qui ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes (sélectines E et P) (7, 8). Les monocytes circulants peuvent ainsi adhérer à la surface de l'endothélium et pénétrer dans l'espace sous-endothélial où ils se transforment en macrophages. Cette migration subendothéliale est, en fait, induite par la présence dans l'intima de divers médiateurs bioactifs appelés chémoattractants dont notamment les LDL oxydées, la Lpa, le TNF- α , la protéine monocyttaire chémoattractante 1 (MCP-1) qui régule le passage des monocytes entre les cellules endothéliales et le monocyte colony stimulating factor (MCSF) qui, lui, contrôle la différenciation des monocytes en macrophages et leur prolifération (9).

Certains macrophages se transforment en cellules spumeuses en phagocytant les LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs "scavengers". Le nombre de récepteurs situés à la surface cellulaire captant les lipoprotéines oxydées apparaît crucial dans l'influx secondaire dans les macrophages (10). A côté des macrophages et des cellules spumeuses, des lymphocytes T activés sont aussi présents et interagissent avec eux, participant aussi à la progression du processus via la production de diverses cytokines (11).

B) *PROGRESSION DE LA PLAQUE*

L'infiltration de la paroi artérielle par des macrophages induit une réaction inflammatoire chronique jouant un rôle fondamental dans la croissance de la plaque. Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activité endothéliale favorisant ainsi l'adhésion de nouveaux monocytes et leur passage entre les jonctions endothéliales.

Les lipides, d'abord essentiellement intracellulaires vont devenir extracellulaires et se regrouper afin de former un amas appelé le cœur

lipidique. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape de fibres musculaires isolant le centre lipidique de la lumière artérielle. La chape fibreuse est constituée à partir des cellules musculaires lisses et de protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). Les cellules musculaires lisses présentes proviennent de la média; elles migrent à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'influence de facteurs de croissance tels que le PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Il s'agit d'une réaction de croissance tributaire d'un changement de phénotype des cellules musculaires lisses, passant d'un phénotype contractile vers un phénotype dédifférencié sécrétoire. La périphérie de la lésion est la plus riche en cellules spumeuses et en lymphocytes T.

C) *RUPTURE DE LA PLAQUE*

Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , interleukine 1, etc.) vont induire l'expression par les cellules de la plaque de métalloprotéinases douées d'activité de dégradation de la matrice extracellulaire; les enzymes protéolytiques peuvent donc fragiliser la structure de la plaque. D'autres cytokines possèdent des vertus anti-inflammatoires et l'activité de métalloprotéinases peut être partiellement neutralisée par des inhibiteurs spécifiques naturels (TIMP-1, TIMP-2). La stabilité de la plaque résulte donc d'équilibres complexes, encore imparfaitement compris. Morphologiquement, il est possible de distinguer deux types de plaque : l'une stable, faite d'une chape fibreuse épaisse riche en cellules musculaires lisses et en matrice extracellulaire avec un petit noyau lipidique; l'autre instable, vulnérable, constituée d'un volumineux noyau lipidique ou nécrotique et d'une fine chape fibreuse bordée de cellules inflammatoires. Dans ces dernières, les macrophages activés dégradent la matrice extracellulaire par phagocytose ou via la production de métalloprotéinases et favorisent la fragilisation, l'érosion, l'ulcération et la rupture complémentaire (12). D'autres cellules sont également impliquées dans cette évolution dont des lymphocytes activés, des mastocytes et des neutrophiles qui sécrètent de puissantes enzymes protéolytiques fragilisant progressivement l'athérome pour finalement mettre en contact le sang avec des éléments thrombogènes du centre lipidique (13). Souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque, mais simplement une érosion créant un contact entre le sang et l'espace sous-endothélial dont la conséquence est la thrombose. Dans de nombreux cas, le processus thrombotique est

limité et spontanément résolutif sans survenue de symptômes ischémiques, mais ces érosions répétées favorisent la croissance progressive de la plaque.

D) FACTEURS DE RUPTURE

Les facteurs de rupture de la plaque peuvent être classés en facteurs extrinsèques, comme par exemple une poussée hypertensive ou un effort important, et en facteurs intrinsèques qui dominent le tableau. Les facteurs intrinsèques dépendent de la structure de la plaque et conditionnent la vulnérabilité au sens strict de cette plaque. L'indicateur le plus fiable de la vulnérabilité de la plaque est sa composition relative en lipides et en tissu fibreux. La vulnérabilité de la plaque dépend aussi de la solidité de la chape fibreuse, elle-même directement dépendante de l'abondance de protéines de matrice extracellulaire (collagène et élastine) assurant cette solidité. Un équilibre existe donc entre les mécanismes réglant la production de la matrice extracellulaire et ceux qui en contrôlent la dégradation. Diverses cytokines régulent la production de la matrice extracellulaire et, en particulier, du collagène par les cellules musculaires lisses. Ainsi, le transforming growth factor β (TGF- β) augmente la production de collagène alors que l'interféron γ produit par les cellules lymphocytes T l'inhibe. L'augmentation de la production de l'interféron γ par les lymphocytes de la plaque pourrait donc augmenter le risque de rupture (14).

Au sein de la plaque athéroscléreuse, la dégradation de la matrice extracellulaire est sous le contrôle des métalloprotéinases synthétisées par des cellules de la plaque, surtout des macrophages (15), le tout sous l'influence de cytokines (TNF- α , IL-1) régulant à la hausse cette synthèse et des lymphocytes T dont l'interaction avec les macrophages en module la sécrétion. L'activité des métalloprotéinases est neutralisée par d'autres protéines appelées les inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMP). A l'intérieur de chaque plaque, il existe donc un équilibre complexe entre les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs qui détermine l'activité protéolytique existant au sein même de la lésion. Lorsque l'activité prépondérante est protéolytique, il existe une possibilité de fragilisation de la matrice extracellulaire favorisant la rupture.

Trois autres facteurs pourraient intervenir dans la déstabilisation de la plaque athéroscléreuse :

a. L'apoptose des cellules de la plaque :

Des phénomènes d'apoptose ont été mis en évidence dans la plaque athéroscléreuse au

niveau des principaux types cellulaires. Certaines hypothèses suggèrent que l'apoptose de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses pourrait être un facteur de déstabilisation favorisant l'érosion et la libération de micro-particules pro-coagulantes. L'apoptose des macrophages pourrait diminuer la production des métalloprotéinases et, donc, limiter les risques de déstabilisation ou, au contraire, entraîner la libération dans l'espace extracellulaire de substances prothrombogènes telles que le facteur tissulaire et augmenter la vulnérabilité.

b. Rupture de néo-vaisseaux intra-plaque.

c. L'infection :

Certaines théories ont suggéré la responsabilité possible d'infection virale ou bactérienne dans la survenue d'une déstabilisation de la plaque d'athérosclérose. L'infection pourrait favoriser la réaction inflammatoire et la croissance de la plaque et, ainsi, augmenter les risques de rupture et de thrombose. Le cytomégalovirus est l'agent viral le plus souvent incriminé. Il peut infecter des cellules de la paroi artérielle et de la plaque et est très souvent détecté chez les patients présentant une athérosclérose clinique par rapport aux individus sains - témoins. Parmi les agents bactériens, le *Chlamydia Pneumoniae* est celui qui a été le plus étudié. Comme pour le cytomégalovirus, l'infection des cellules artérielles est plus fréquente en cas d'athérosclérose avérée. Ces organismes pourraient influencer l'athérosclérose via une inflammation latente et prolongée et activer les leucocytes vasculaires (16, 17). D'autres pathogènes sont aussi suspectés dans la genèse de l'athérosclérose (virus herpétique, *Helicobacter pylori*, germes Gram négatifs de la flore dentaire,...). Néanmoins, ces infections qu'elles soient virales ou bactériennes sont particulièrement répandues dans la population et il n'y a pas de preuve indiscutable démontrant la responsabilité formelle de ces agents infectieux dans la déstabilisation de la maladie coronarienne.

E) THROMBOSE ET INFLAMMATION

La rupture de la plaque est le point de départ de l'évolution thrombotique dont l'importance est variable. Il est en effet vraisemblable qu'un nombre important d'érosions ou de ruptures de plaque n'entraînent aucun phénomène thrombotique significatif, mais seulement la croissance de la plaque.

Divers facteurs de risque peuvent moduler le degré de thrombogénicité et ainsi influencer la vitesse de croissance et la survenue d'accidents

aigus. Le facteur tissulaire est normalement exprimé dans l'intima mise à nu par la rupture ou l'érosion de l'endothélium, ce qui active le facteur VII entraînant à son tour l'activation des facteurs IX et X. Le collagène intimal lie le facteur Von Willebrand qui active l'adhésion plaquettaire par liaison avec le récepteur glycoprotéique Ib/V/IX de la surface plaquettaire. Le facteur Von Willebrand constitue la protéine porteuse du facteur VIII, composant essentiel du mécanisme amplificateur de la conversion du facteur X-Xa. En outre, les plaquettes activées s'attachent entre elles par adhésion via le récepteur glycoprotéique GPIIb/IIIa et ses ligands (le facteur Von Willebrand et le fibrinogène). Ces plaquettes activées sécrètent localement l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1) qui inhibe la fibrinolyse naturelle (18).

Les plaquettes activées libèrent l'adénosine diphosphate à partir des granules denses et le thromboxane A2 synthétisé par la voie des prostaglandines. Ces intermédiaires recrutent des plaquettes circulantes et les activent à leur tour. Des dépôts moléculaires fixent ensuite les plaquettes circulantes aux plaquettes déjà déposées, constituant peu à peu le thrombus plaquettaire.

L'inflammation peut promouvoir la thrombose par différents mécanismes locaux ou systémiques. Les mécanismes locaux consistent en l'expression de facteur tissulaire par les cellules endothéliales et les macrophages sous l'influence de cytokines, ou via une interaction accrue CD40L-CD40 (19). L'activité hémostatique systémique peut être aussi influencée par l'IL-6 qui stimule les hépatocytes à produire des réactants de la phase aiguë, des facteurs de coagulation, le fibrinogène, le tout induisant un état prothrombotique. Les LDL oxydées induisent enfin l'expression macrophagique de facteur tissulaire et réduisent l'activité anti-coagulante endothéliale en interférant avec l'expression de la thrombomoduline et en inactivant la voie de l'inhibiteur du facteur tissulaire (20).

2. INFLAMMATION ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'athérosclérose est donc une maladie inflammatoire à part entière. La mesure de marqueurs témoignant d'une activation inflammatoire prédit une évolution péjorative tant chez des sujets initialement indemnes de toute pathologie cardiovasculaire que chez des individus ayant déjà présenté un accident ischémique, en particulier coronarien.

A) PRÉVENTION PRIMAIRE

Chez les individus sains, une élévation de la CRP (21), une hyperleucocytose (22) et une élévation sérique du fibrinogène (23) sont régulièrement retrouvées chez les patients développant ultérieurement une atteinte athéroscléreuse, en particulier coronarienne. Ces élévations sont généralement modestes, correspondant souvent à la limite supérieure de la normale.

L'IL-6, principal stimulus de la production hépatocytaire de CRP, est également retrouvée comme élément prédictif d'événements cardiovasculaires futurs dans 3 études prospectives (21, 24, 25). De la même manière, ce pouvoir prédictif est retrouvé pour les taux de protéine sérique amyloïde A (SAA), ainsi que pour les taux des molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1. En ce qui concerne les immunoglobulines et les composants du complément, les résultats actuels sont plus controversés (26, 27).

B) PRÉVENTION SECONDAIRE

Chez les individus aux antécédents de syndrome coronarien aigu, il est important de rechercher les marqueurs inflammatoires afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique. Pour certains auteurs, la mesure de la CRP, le taux de leucocytes et le taux de fibrinogène sérique apparaissent prédictifs d'événements ultérieurs tant en phase hospitalière qu'à distance de l'accident aigu; d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette association (28-30). D'autres marqueurs d'activation ont aussi été évalués dans ce contexte parmi lesquels l'IL-6, le TNF- α , le récepteur soluble de l'IL-1, la protéine sérique amyloïde SAA, les molécules d'adhésion ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, la sélectine E, la myéloperoxydase, tous associés à un pronostic défavorable (31-33). Des taux élevés d'autres molécules ont également été retrouvés chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique dont des antigènes de surface leucocytaires (CD18+, CD11b) et des marqueurs d'activation leucocytaire (myéloperoxydase, élastase) (34, 35).

À côté de la notion de marqueur de risque de la maladie, le concept de marqueur d'instabilité a été développé afin de mieux cibler les patients les plus sujets aux complications, en comparant notamment les patients en angor stable aux patients en angor instable. Là encore, la CRP, l'IL-6, le TNF- α , certaines molécules d'adhésion, des antigènes de surface leucocytaires et des enzymes leucocytaires sont apparus significativement accrus chez les patients présentant une instabilité de leur coronaropathie.

3. IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'association entre marqueurs inflammatoires et risque accru de maladie cardio-vasculaire suggère une place pour les traitements anti-inflammatoires dans l'arsenal thérapeutique contre l'athérosclérose. Inversement, il apparaît que les effets bénéfiques de certains médicaments sont liés à une action pléiotrope anti-inflammatoire directe ou indirecte.

A) STATINES

Les statines représentent actuellement la classe thérapeutique la plus efficace pour réduire l'inflammation vasculaire. Parallèlement à leur action hypolipémiante, ces molécules exercent des effets anti-inflammatoires en diminuant l'expression par les macrophages de molécules pro-inflammatoires comme la cyclooxygénase-2 (COX-2) ou encore en diminuant l'activité du facteur nucléaire κ B. Il apparaît en outre que ces médicaments modifient l'activité de médiateurs inflammatoires dans les monocytes circulants avant leur entrée dans la paroi vasculaire et leur différenciation en macrophages (36).

B) INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)

Les IEC exercent des effets anti-inflammatoires et réduisent le processus athérosclérotique en interrompant l'expression de molécules d'adhésion et de certaines cytokines. Ces effets rendent compte en partie du bénéfice clinique observé lors de l'administration de ces molécules notamment lors de la phase aiguë de la maladie (37).

C) FIBRATES

Cette classe médicamenteuse semble diminuer le risque coronarien, non seulement en améliorant le profil lipidique, mais aussi en réduisant l'inflammation et en agissant sur des facteurs procoagulants dont le fibrinogène. Cependant, le bézafibrate n'a pas démontré de baisse significative de la CRP dans une étude clinique alors qu'il améliorait le profil lipidique (38). Donc, à l'heure actuelle, le rôle des fibrates et des agonistes des PPAR en général dans la réduction de la réponse inflammatoire chez l'humain reste controversé.

D) ASPIRINE

Dans l'étude « Physicians' Health Study » (39), la réduction du risque obtenue lors de l'administration d'aspirine atteignait 44 %, réduction d'autant plus importante que le taux de CRP était élevé, suggérant que le bénéfice de cette

drogue est partiellement lié à ses effets anti-inflammatoires.

E) INHIBITEURS COX-2

Durant l'athérogenèse, diverses molécules sont générées et jouent un rôle clé dans l'inflammation et pourraient donc constituer des cibles thérapeutiques potentielles. Parmi celles-ci, l'enzyme cyclooxygénase COX qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandine présente une activité augmentée dans les plaques d'athérosclérose sous son isoforme COX-2.

L'inhibition sélective de cette enzyme entraîne une action anti-inflammatoire et représente dès lors une classe intéressante dans le traitement de l'athérosclérose. Dans une étude pilote, le meloxicam (MOBIC®) a été administré à des patients admis pour un infarctus sans sus-décalage du segment ST, ce qui a entraîné une réduction des accidents ischémiques secondaires (40). Cependant, il est important de signaler que ces molécules sont totalement dépourvues d'effet anti-plaquettaire, ce qui peut accroître le risque thrombotique. Les risques et les bénéfices de ces molécules dans le traitement de la maladie athérosclérotique doivent encore être précisés, mais le retrait très récent du marché du rofécoxib (VIOXX®, VIOXXDOLOR®) en raison d'une surmorbidity cardiovasculaire chez les patients traités laisse présager peu d'avenir pour ces molécules dans ces indications précises.

4. CONCLUSIONS

La recherche dans le domaine de la biologie vasculaire a remarquablement progressé ces dernières années et il est maintenant largement admis que l'athérosclérose s'accompagne d'une cascade inflammatoire dont l'importance détermine l'évolutivité et l'instabilité de la maladie. Actuellement, on ignore si les facteurs inflammatoires systémiques sont de simples marqueurs de l'affection ou de véritables acteurs agissant dans la progression et la déstabilisation.

D'un point de vue clinique, il apparaît de plus en plus important d'attacher beaucoup d'attention à ces marqueurs inflammatoires afin d'évaluer de manière optimale le risque cardiovasculaire, l'évolutivité, l'instabilité et d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al.— Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality : 10-year results from 37 WHO MONICA project popula-

- tions. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*, 1999, **353**, 1547-1557.
2. Glass CK, Witztum JL.— Atherosclerosis : the road ahead. *Cell*, 2001, **104**, 503-516.
 3. Ichikawa T, Unoki H, Sun H et al.— Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions in human apo(a) transgenic rabbits. *Am J Pathol*, 2002, **160**, 227-236.
 4. Fan J, Shimoyamada H, Sun H et al.— Transgenic rabbits expressing human apolipoprotein(a) develop more extensive atherosclerotic lesions in response to a cholesterol-rich diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**, 88-94.
 5. Hajjar DP, Haberland ME.— Lipoprotein trafficking in vascular cells. Molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem*, 1997, **272**, 22975-22978.
 6. Watanabe T, Hirata M, Yoshikawa Y et al.— Role of macrophages in atherosclerosis. Sequential observation of cholesterol-induced rabbit aortic lesion by the immunoperoxidase technique using monoclonal antimacrophage antibody. *Lab Invest*, 1985, **53**, 80-90.
 7. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr.— Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 1991, **251**, 788-791.
 8. Collins RG, Velji R, Guevara NV et al.— P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med*, 2000, **191**, 189-194.
 9. Ross R — Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 115-126.
 10. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL.— CD36 : a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest*, 2001, **108**, 785-791.
 11. Kishihawa H, Shimokama T, Watanabe T.— Localization of T lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima. Role of cell-mediated immunity in human atherogenesis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1993, **423**, 433-442.
 12. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM et al.— Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, 1994, **89**, 36-44.
 13. Kaartinen M, Pentilla A, Kovanen PT.— Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation*, 1994, **90**, 1669-1678.
 14. Schonbeck U, Libby P.— CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*, 2001, **89**, 1092-1103.
 15. Matsumoto S, Kobayashi T, Katoh M.— Expression and localization of matrix metalloproteinase-12 in aorta of cholesterol-fed rabbits : relationship to lesion development. *Am J Pathol*, 1998, **153**, 109-119.
 16. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS et al.— Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*, 1995, **92**, 3397-3400.
 17. Wu TC, Hruban RH, Ambinder RF et al.— Demonstration of cytomegalovirus nucleic acids in the coronary arteries of transplanted hearts. *Am J Pathol*, 1992, **140**, 739-747.
 18. Mizuno O, Hojo Y, Ikeda U et al.— Assessment of coagulation and platelet activation in coronary sinus blood induced by transcatheter coronary intervention for narrowing of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol*, 2000, **85**, 154-160.
 19. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY et al.— Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40 : induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*, 1997, **96**, 396-399.
 20. Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S et al.— Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma. *Circulation*, 1999, **100**, 1215-1222.
 21. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al.— C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 836-843.
 22. Ridker PM, Buring JE, Shih J et al.— Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998, **98**, 731-733.
 23. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM et al.— A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33**, 1347-1352.
 24. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al.— Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*, 1999, **106**, 506-512.
 25. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al.— Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000, **101**, 1767-1772.
 26. Kovanen PT, Manttari M, Palosuo T et al.— Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E and G, but not M. *Arch Intern Med*, 1998, **158**, 1434-1439.
 27. Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM et al.— Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med*, 1995, **98**, 357-364.
 28. Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H et al.— Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16**, 351-356.
 29. Montalescot G, Philippe F, Ankri A et al.— Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease : beneficial effect of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation*, 1998, **98**, 294-299.
 30. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA et al.— C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1997, **80**, 1002-1006.
 31. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G et al.— Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra et IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*, 1999, **99**, 2079-2084.
 32. Morrow DA, Rifai A, Antman EM et al.— Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes : a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**, 358-362.
 33. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F et al.— Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1595-1604.

34. Kassirer M, Zeltser D, Prochorov V et al.— Increased expression of the CD11b/CD18 antigen of the surface of peripheral white blood cells in patients with ischemic heart disease : further evidence for smoldering inflammation in patients with atherosclerosis. *Am Heart J*, 1999, **138**, 555-559.
35. Amaro A, Gude F, Gonzalez-Juanatey R et al.— Plasma leukocyte elastase concentration in angiographically diagnosed coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1995, **16**, 615-622.
36. Hernandez-Presa MA, Martin-Ventura JL, Ortego M et al.— Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2002, **160**, 49-58.
37. Halkin A, Keren G.— Potential indications for angiotensin-converting enzymes inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med*, 2002, **112**, 126-134.
38. Gomez-Gerique JA, Ros E, Olivan J et al.— Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 2002, **162**, 245-251.
39. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.— Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 129-135.
40. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J et al.— Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation : the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation*, 2002, **106**, 191-195.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur Olivier Gach, Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire du Sart Tilman, B - 4000 Liège.
E-mail : oliviergach@swing.be