



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعلیم العالی و البـحث العلمی

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté des sciences de la nature et de la vie et de la terre et de l'univers

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUEE ET IMMUNOLOGIE – BIOMOLIM-

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme de MASTER**

En : Biologie

Spécialité : Immunologie

Par : RAHMOUN CHAHINEZ FARAH

Sujet

Effets de l'aspirine sur l'expression d'iNOS au cours de L'auto-immunité myocardique

Soutenu, le 08 /07 / 2018 , devant le jury composé de :

Président	Mustapha HADDOUCHE	MCA
Encadreur	Mourad ARIBI	professeur
Co-encadreur	Chahrazed ELMEZOUAR	MAA
Examinatrice	Wafa NOUARI	MAB

Résumé

Introduction : L'infarctus du myocarde est l'une des plus importantes manifestations cliniques des cardiopathies ischémiques. Il est caractérisé par un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène du myocarde. La principale cause de l'ischémie est l'athérosclérose ; elle correspond à une réponse inflammatoire faisant appel aux cellules du système immunitaire inné et acquis. Au cours de cette réponse les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'induire l'apoptose de tous les types cellulaires présents dans la plaque, en partie par la production excessive de monoxyde d'azote conduisant à la formation de peroxynitrite. A l'inverse, l'expression locale de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 est associée à une diminution de l'expression de la NO synthase inductible et à une diminution de l'apoptose dans la plaque.

Objectif : évaluer l'effet de l'aspirine sur la production de la NO Synthase inductible iNOS au niveau du monocyte de patients atteints d'infarctus du myocarde.

Résultats: En comparaison avec les témoins sains, le traitement à l'aspirine a un effet sur la production du NO par le monocyte.

Conclusion : l'aspirine module significativement la production du monoxyde d'azote et module ainsi l'activité cytotoxique du monocyte de patients atteints de cardiopathie ischémique.

Mots clés : infarctus du myocarde, athérosclérose, aspirine, monocyte, activité d'iNOS.

Introduction: Myocardial infarction is one of the most important clinical manifestations of ischemic heart disease. It is characterized by an imbalance between the supply and the oxygen demand of the myocardium. The main cause of ischemia is atherosclerosis; it corresponds to an inflammatory response using cells of the innate and acquired immune system. During this response pro-inflammatory cytokines are able to induce apoptosis of all cell types present in the plaque, in part by the excessive production of nitric oxide leading to the formation of peroxynitrite. Conversely, local expression of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 is associated with decreased expression of inducible NO synthase and decreased apoptosis in plaque.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of aspirin on the production of inducible NO synthase iNOS at the monocyte level of patients with myocardial infarction.

Results: In comparison with healthy controls, aspirin treatment has an effect on monocyte NO production.

Conclusion: Aspirin significantly modulates the production of nitric oxide and thus modulates the cytotoxic activity of the monocyte of patients with ischemic heart disease.

Key words: myocardial infarction, atherosclerosis, aspirin, monocyte, iNOS activity.

مقدمة: احتشاء عضلة القلب هي واحدة من أهم المظاهر السريرية لمرض نقص تروية القلب. يتميز اختلال التوازن بين العرض والطلب على الأكسجين من عضلة القلب. السبب الرئيسي للإقفار هو تصلب الشرايين. يقابل استجابة التهابية باستخدام خلايا الجهاز المناعي الفطري والمكتسبة. خلال هذه الاستجابة ، تكون السيتوكينات المؤثرة للالتهاب قادرة على تحفيز الاستماتة لجميع أنواع الخلايا الموجودة في لبلاك ، جزئياً بالإنتاج المفرط لأكسيد النيتريك الذي يؤدي إلى تكوين البيروكسينيتريت. على العكس ، يرتبط التعبير المحلي للسيتوكينات المضادة للالتهابات مثل IL-10 مع انخفاض التعبير عن سينسيز NO محفز وانخفاض موت الخلايا المبرمج في لبلاك.

الهدف: تقييم تأثير الأسبرين على إنتاج iNOS سينثيس NO محرض في مستوى الوحيدات من المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب.

النتائج: بالمقارنة مع الضوابط الصحية ، فإن علاج الأسبرين له تأثير على إنتاج NO monocyte.

الخلاصة: الأسبرين يحسن بشكل كبير إنتاج أكسيد النيتريك ، وبالتالي ينظم النشاط السام للخلية من الخلايا الوحيدات من المرضى الذين يعانون من مرض نقص تروية القلب.

الكلمات المفتاحية: احتشاء عضلة القلب ، وتصلب الشرايين ، والأسبرين ، وحيدة الخلية ، ونشاط iNOS

Avant-propos

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie (BIOMOLIM), Université de Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI à qui j'exprime toute ma reconnaissance , je le remercie de m'avoir orienté, aidé et conseillé pendant ces deux années de master.

J'adresse mes sincères remerciements au docteur Wafa NOUARI ainsi qu'à IMANE Belhassna pour le temps qu'ils m'ont consacré, leur gentillesse, leurs conseils et leurs critiques qui ont guidé mes réflexions.

Je tiens à remercier les membres du jury pour leur présence et leur dévouement et d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Enfin, Je remercie mes parents qui ont toujours été là pour moi et m'ont encouragé pendant tout mon cursus universitaire.

Je dédie ce travail à :

Mes parents

Mes sœurs mon cher fiancé

Ma chère cousine nihel ma très cher amie ismahen et tout les gens que j'aime

Table des matières

Résumé	lii
Résumé en arabe	V
Absctract	iV
Avant propos	Vi
Table des matières	Vii
Table des figures	X
Liste des abréviations	Xi
Introduction	1
Chapire1 : Revue de la littérature	1
1.1. Cardiopathie ischémique	2
1.1.1. Généralités	2
1.1.2. Causes de la cardiopathie ischémique	2
1.1.2.1. Athérosclérose	3
1.1.2.1.1. Facteurs de risque d'athérosclérose	3
1.1.2.1.2. Physiopathologie d'athérosclérose et formation de la plaque d'athérome	4
1.1.3. Conséquence de la cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde)	6
1.1.3.1. Définition	6
1.1.3.2. Physiopathologie de l'infarctus	6
1.2. Réponse immunitaire dans la cardiopathie ischémique	7
1.2.1. Monocytes et macrophages	7
1.2.1.1. Monocytes	7
1.2.1.1.1. Définition et origine cellulaire	8
1.2.1.1.2. Aspect morphologique des monocytes	8
1.2.1.1.3. Fonctions des monocytes	9
1.2.1.1.4. Sous populations des monocytes humains	9
1.2.1.1.5. Rôle des monocytes dans la cardiopathie ischémique	10
1.2.1.2. Macrophages	12
1.2.1.2.1. Polarisation des macrophages dans l'athérosclérose	14
1.2.1.2.2. Effets des macrophages dans la cardiopathie ischémique	15
1.2.2. Polynucléaires neutrophiles	16
1.2.3. Lymphocytes T et B	16
1.3. iNOS et cardiopathies ischémiques	17
1.4. Traitement de la cardiopathie ischémique (Aspirine)	18
1.4.1. Origine de l'Aspirine	18
1.4.2. Mode d'action de l'aspirine	19

1.4.3. Bien fait de l'aspirine	19
Chapitre2 : matériels et méthodes	20
2.1. Culture des PBMCs	20
	20
2.2.Énumération cellulaire	20
	20
2.3. Culture des monocytes	20
	20
2.4. Stimulation et traitement des monocytes	20
	20
2.5. Récupération des surnageants et lyse cellulaire	20
2.6. Dosage du NO	21
	21
2.7. Dosage des protéines totales	
	21
2.8. Activité iNOS	21
Chapitre3 : Résultats et interprétations	22
	23
Chapitre4 : Discussion	
	24
Chapitre5 : Conclusion et perspective	
	25
Chapitre6 : Bibliographie	

Table des figures

Table des figures

Figure1.1. Formation de la plaque d'athérome	5
Figure1.2. Rôle des LDL oxydés dans le dysfonctionnement des cellules endothéliales et recrutement des monocytes	12
Figure3.1. effet de l'aspirine sur l'expression d'iNOS	20

Liste des abréviations

Liste des abréviations

A

AVC : Accident vasculaire cérébrale

ASA : Aspirine

C

CML : Cellules musculaires lisses

CE : Cellules endothéliales

CFU : Colony forming unit

CFU-M : Colony forming unit macrophage

COX : Cyclo-oxygénase

G

GM : Granulocyte-Macrophage

GEMM : Granulocyte- Erythrocyte-monocyte –Macrophage

I

IFN γ : Interféron-gamma

IL : Interleukine

IDM : L'infarctus du myocarde

L

LDL : Lipoprotéines de basse densité

LT : lymphocytes T

LPS : Lipopolysaccharides

M

MO : Monocyte

M-CSF : Monocyte colony stimulating factor

MP : mononucléaire phagocyte

N

NO : Oxyde nitrique

O

Ox LD : LDL oxydées

Liste des abréviations

P

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PAMP : Pathogen associated molecular patterns

PBMC : Peripheral blood mononuclear cells

T

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

TXA2 :Thromboxane A2

Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent la cause principale de décès dans le monde et l'une de leurs plus importantes manifestations cliniques sont les cardiopathies ischémiques. Il s'agit d'un état pathologique du cœur caractérisé par une réduction du débit coronaire dans une certaine région du myocarde, qui se traduit par l'apparition de l'infarctus suivi par la nécrose myocardique due à l'ischémie, qui est caractérisée par un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène du myocarde.(Priebe 2004)

La principale cause de l'ischémie est l'athérosclérose qui est une maladie inflammatoire caractérisée par l'association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media. L'accumulation de ces derniers conduit à la formation d'une plaque appelée plaque d'athérome (Napoli et al. 1997). Cette plaque peut rester stable comme elle peut se déstabiliser et se rompre causant plusieurs pathologies telles que l'infarctus du myocarde qui est caractérisé par une nécrose du muscle cardiaque suite à la formation d'un thrombus plaquettaire intra-coronaire occlusif. (Montecucco, Carbone, et Schindler 2016)

Le système immunitaire joue un rôle crucial dans la cardiopathie ischémique, il fait intervenir les deux réponses innée (neutrophiles, monocytes et macrophages) et adaptative (lymphocytes T et lymphocytes B). Les cellules les plus dominantes sont les monocytes qui sont des cellules immunitaires effectrices et ont la propriété de migrer dans les tissus inflammés grâce à des récepteurs aux chimiokines et à des molécules d'adhésion. Dans l'athérosclérose ces cellules vont migrer vers l'endothélium puis se différencier en macrophages, ces derniers vont ensuite phagocyter les LDL oxydés et devenir des macrophages spumeux qui s'accumulent dans la plaque. (Králová, Králová Lesná, et Poledne 2014)

Plusieurs recherches ont été faites pour étudier l'effet de l'aspirine dans les maladies cardiovasculaires ; et il a été prouvé qu'en plus de son effet anti-inflammatoire elle entraîne une réduction de 25% du risque d'infarctus du myocarde en agissant comme un produit anti-inflammatoire et un inhibiteur d'agrégation plaquettaire.(Gouya et al. 2014)

Le but de ce travail est d'étudier l'effet de l'aspirine sur l'activité de la NO Synthase Inductible dans le monocyte de patients atteints d'infarctus du myocarde.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1.1. Cardiopathie ischémique

1.1.1. Généralités

L'ischémie myocardique est caractérisée par un déséquilibre entre l'apport en oxygène du myocarde et la demande. Les deux conditions les plus fréquentes qui prédisposent à l'ischémie myocardique sont la coronaropathie et l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

L'apport réduit en oxygène ou l'ischémie est responsable de l'infarctus du myocarde et de l'angor instable ; l'ischémie à haut débit peut être responsable d'épisodes ischémiques dans l'angine stable chronique (tachycardie, exercice ou stress émotionnel) en présence d'une sténose fixe de l'artère coronaire. Cette ischémie résulte à la fois d'une réduction de l'offre et d'une augmentation de la demande en oxygène. (Priebe 2004)

L'augmentation du débit sanguin coronaire secondaire à une augmentation de la demande myocardique et de l'activation du système nerveux sympathique (ex.: Exercice, stress mental ou augmentation de la fréquence cardiaque) va induire une vasodilatation dans les artères coronaires normales mais conduit à une vasoconstriction paradoxale dans les vaisseaux d'athérosclérose. (Yeung et al. 1991) Une telle limitation de l'écoulement coronarien et l'incapacité des vaisseaux à se dilater près du site d'une plaque d'athérosclérose entraînent une alimentation myocardique régionale ou une ischémie à faible débit. Les manifestations du dysfonctionnement myocardique s'installent progressivement et compromettent par la suite la perfusion tissulaire et le métabolisme cellulaire aérobie suite à l'hypoxie.

Les manifestations cliniques de l'ischémie myocardique sont généralement asymptomatiques ou «silencieuses» mais peuvent aussi aller à l'angine de poitrine, l'arythmie, aux blocages de conduction, anomalies du mouvement de la paroi, la congestion pulmonaire, à l'infarctus et à la mort subite d'origine cardiaque.

Si l'ischémie est sévère, une augmentation de la pression télé-diastolique ventriculaire gauche peut être observée et entraîne un œdème pulmonaire.(Kloner et al. 1998)

1.1.2. Causes de la cardiopathie ischémique

La cause la plus courante de maladie cardiaque ischémique est l'athérosclérose, qui est une maladie inflammatoire chronique due à l'accumulation de lipides formant une plaque d'athérome sur la paroi interne de l'artère (intima). Cette plaque peut conduire à un rétrécissement de la lumière artérielle, gênant alors le passage du sang et donc l'apport en

oxygène (sténose), ou aller jusqu'à l'obstruction du vaisseau (thrombose). Bien que la majorité des plaques d'athérome soit stable, il persiste la possibilité que l'une d'elles se fissure entraînant alors des conséquences dramatique comme un infarctus du myocarde ou un AVC. (Rognoni et al. 2015)

1.1.2.1. Athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie vasculaire chronique silencieuse qui débute dès l'enfance, elle est la cause de la majorité des événements ischémiques, l'évolution de la maladie implique une combinaison du dysfonctionnement de l'endothélium et le dépôt des lipides étendu dans l'intima, elle fait intervenir les deux réponses immunitaire innée et adaptative.

L'accumulation des lipides au niveau de l'intima provoque la formation de la plaque d'athérome, ces plaques peuvent rester silencieuses plusieurs mois ou années ou se compliquer brutalement d'une thrombose qui révèle la maladie, L'évolution vers la complication (rupture, érosion, hémorragie) ne dépend pas seulement du volume de la plaque mais de trois facteurs : la taille du noyau lipidique de la plaque, le degré d'inflammation locale (qui peut dégrader la chape fibreuse) et les modifications de la matrice extracellulaire, les plaques à haut risque ont un grand noyau nécrotique riche en lipides entouré d'une couche fibreuse mince infiltrée par des cellules inflammatoires.

L'étape cruciale de l'évolution de la maladie se caractérise par l'infiltration des monocytes sous la paroi interne des artères, puis ces cellules vont se différencier en macrophages et entraînent une réaction inflammatoire chronique locale, avec la production de cytokines qui favorisent le développement puis la fragilisation de la plaque. La paroi interne de l'artère finit par se fissurer et des plaquettes s'agrègent aux fibres et aux lipides accumulés dans la plaque, ce qui provoque l'apparition d'un thrombus (caillot) qui ralentit, puis bloque la circulation sanguine. Et c'est ce qui provoque alors l'infarctus du myocarde quand l'athérome est situé dans une artère coronaire. (Badimon et Vilahur 2014)

1.1.2.1.1. Facteurs de risque d'athérosclérose

Les facteurs de risque d'athérosclérose sont nombreux y compris l'hypertension : quand le système cardiovasculaire augmente rapidement, la circulation accélérée provoque une forte pression artérielle sur les parois des veines et des artères. Le Tabac : quand la nicotine présente dans le tabac circule dans le sang, elle provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins. Si le flux de sang diminue, le cœur exerce une forte pression pour le pomper.

Souvent, cet effort constant du cœur provoque une ischémie. Aussi le diabète ainsi que l'obésité, l'hypercholestérolémie : L'excès de cholestérol dans le sang crée des dépôts sur les parois des artères coronaires qui se rétrécissent. Et il y a aussi des Antécédents familiaux, on estime que la transmission génétique de père en fils est l'une des causes principales de la cardiopathie ischémique.(Wolf et al. 2013)

1.1.2.1.2. Physiopathologie d'athérosclérose et formation de la plaque d'athérome

L'extravasation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et leur oxydation dans l'espace sous-endothélial pourraient constituer l'étape cruciale dans la formation de la plaque. (Napoli et al. 1997) un lien direct entre le niveau de LDL (ou cholestérol total) et l'incidence des cardiopathies ischémiques est mis en évidence chez les hommes et les femmes, et une association positive entre le niveau sérique du cholestérol et le développement d'un premier évènement coronaire est observée dans une large gamme de niveau de LDL : le niveau le plus haut correspondant à un plus haut risque.(Stamler, Wentworth, et Neaton 1986)

(Figure1)

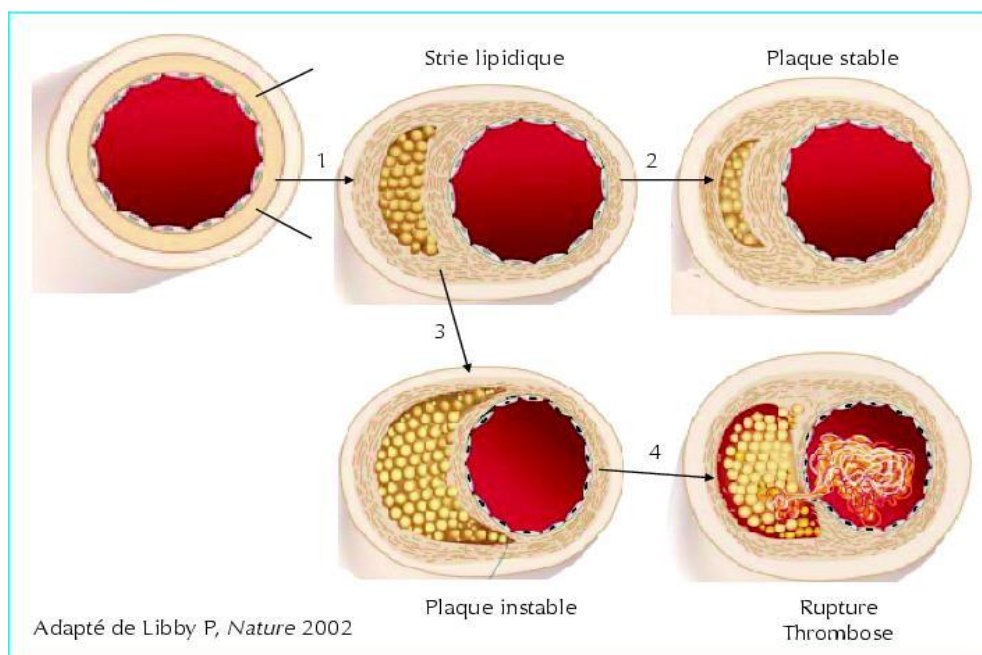


Figure1 : Formation de la plaque d'athérome (Libby P, *Nature* 2002) Les LDL oxydées (oxLDL) induisent l'expression de molécules d'adhérence et de récepteurs de chimiokines à la surface des cellules endothéliales (CE), ouvrant ainsi aux monocytes (MO) l'accès à la paroi vasculaire. Une fois entrés, les monocytes-macrophages internalisent les oxLDL, les accumulent à l'intérieur, la quantité d'oxLDL accumulée à l'intérieur des macrophages dépasse la capacité de ces derniers à les dégrader et c'est ce qui provoque leurs transformation en cellules spumeuses. Des lymphocytes T (LT) sont également recrutés, probablement alertés par les cytokines sécrétées par les macrophages (MP) et par des molécules d'adhérence et des chimiokines exprimées par les cellules endothéliales et musculaires lisses (CML) activées. Ces lymphocytes sécrètent des cytokines et expriment des marqueurs d'activation, qui signent vraisemblablement une stimulation antigénique locale, pouvant entraîner des effets importants sur le devenir de plaques précoces, ainsi que sur la biologie de la paroi artérielle et la pathogénie des complications des plaques.(Hansson 2001)

La principale manifestation clinique des lésions coronaires d'athérosclérose provient soit d'une occlusion lente et progressive de la lumière, due à une augmentation de taille de la plaque (angor stable), soit à une sténose aiguë, due à la formation soudaine d'un thrombus associé ou non à une vasoconstriction (syndromes coronaires aigus : angor instable ou infarctus du myocarde). L'angor stable est associé à un état inflammatoire de faible intensité, et chronique, localement (dans les plaques) comme en périphérie (sang circulant).

Le développement des syndromes coronaires aigus repose sur la transformation des plaques stables « quiescentes » en plaques instables, accompagnées de la formation d'un thrombus et responsables d'une ischémie soudaine (lésions coupables). L'étude des lésions impliquées dans la maladie révèle souvent une érosion ou une rupture de la plaque. (Farb et al. 1996) Les matériaux pro-coagulants présents dans la matrice extracellulaire de la chape fibreuse, dans le cœur lipidique ou exprimés par les macrophages infiltrés dans les plaques seraient alors exposés à la circulation et pourraient déclencher une activation du système de la coagulation conduisant à l'occlusion aiguë par un thrombus. Étant donné qu'une inflammation aiguë de forte intensité, à la fois dans les plaques et dans le sang, s'accompagne de phases d'instabilité clinique, il est possible que les composants de la réponse immuno-inflammatoire jouent un rôle important dans la précipitation des syndromes coronariens aigus. (Davies et Thomas 1985)

1.1.3. Conséquence de la cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde)

1.1.3.1. Définition

L'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique systématisée du muscle cardiaque le plus souvent due à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire. Cette occlusion coronaire aiguë par un thrombus survient le plus souvent sur une plaque d'athérome devenue instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture. La gravité de l'infarctus tient surtout à son étendue : plus l'artère obstruée irrigue une zone importante, plus l'infarctus est grave. Si l'atteinte est très étendue, le fonctionnement de toute la pompe cardiaque est altéré. Il en résulte une insuffisance cardiaque plus ou moins aiguë, des contractions anormales ou anarchiques qui imposent le transfert dans une unité de réanimation car il y a un risque vital. (Anderson et Morrow 2017)

1.1.3.2. Physiopathologie de l'infarctus

Le déclenchement de l'IDM est lié, dans la très grande majorité des cas à une fissuration ou une rupture d'une plaque d'athérome coronaire, entraînant la formation d'une thrombose occlusive de façon plus ou moins durable.

La rupture de la plaque d'athérome va rompre la barrière endothéliale thromborésistante et expose les constituants sous-endothéliaux (collagène, fibronectine, vitronectine..) aux plaquettes circulantes ; cela va mettre en jeu des mécanismes d'adhésion puis d'agrégation

plaquettaire pour aboutir à la formation du thrombus plaquettaire intra-coronaire occlusif. Secondairement, des mécanismes de fibrinolyse physiologique peuvent provoquer une réouverture coronaire.

L'occlusion brutale d'une artère coronaire entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport de sang artériel. Il en résulte une ischémie myocardique qui est un phénomène réversible. Si l'ischémie dépasse 30 minutes, le processus de nécrose myocardique irréversible débute. Les conséquences au niveau cellulaire sont une destruction irréversible d'un certain nombre de cellules avec libération d'enzymes. Les conséquences sur le muscle cardiaque entier sont une évolution de la nécrose du sous-endocarde vers le sous-épicarde et du centre de la zone non perfusée vers la périphérie. Cette évolution dépend en fait de la durée de l'occlusion artérielle et de l'existence d'une circulation collatérale fonctionnelle.(Montecucco, Carbone, et Schindler 2016)

Les chercheurs suivent actuellement la piste de l'inflammation affectant la paroi artérielle et recherchent des bio-marqueurs du risque d'infarctus. Ils étudient également l'immunologie de la plaque d'athérome. Il se pourrait que des auto-anticorps jouent un rôle dans la progression de la maladie et facilitent la rupture. Des chercheurs travaillent en outre sur les cellules de la paroi artérielle desquamées qui circulent dans le sang avant l'infarctus. L'objectif est de savoir si leur concentration pourrait servir de marqueur prédictif.

1.2. Réponse immunitaire dans la cardiopathie ischémique

Les mécanismes immunitaires dans l'athérosclérose ne sont pas très clairs. Mais ces dernières années des progrès ont cependant permis de trouver le lien entre la formation de la plaque d'athérome et les aspects immuno-inflammatoires.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'athérosclérose se caractérise par une inflammation chronique de l'intima artérielle marquée par l'accumulation de LDL et de

cellules apoptotiques. Ce matériel biologique, lorsqu'il n'est pas efficacement éliminé, subit des modifications (les LDL s'oxydent et les cellules apoptotiques se nécrosent) le rendant fortement inflammatoire et immunogène. Ces structures endogènes modifiées génèrent de l'auto-réactivité et sont la cible du système immunitaire inné (cellules NK, neutrophiles, granulocytes, monocyte et macrophages) et adaptatif (lymphocytes T et lymphocytes B). Etant donné l'accumulation de ces cellules immunitaires au niveau des lésions, étudier le rôle de ces différentes populations afin de mieux comprendre à la fois le développement, la progression et la régression des plaques semble primordiale. (Králová, Králová Lesná, et Poledne 2014)

1.2.1. Monocytes et macrophages

Les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques appartiennent au système des phagocytes mononucléés et partagent de nombreuses caractéristiques notamment leur activité phagocytaire et leur plasticité phénotypique et fonctionnelle remarquable. (Gordon et Taylor 2005a). Le monocyte joue un rôle primordial dans la cardiopathie ischémique et il est impliqué dans toutes les phases de l'athérosclérose.

1.2.1.1. Monocytes

1.2.1.1.1. Définition et origine cellulaire

Les monocytes sont des cellules sanguines de (20 à 40 micromètre de diamètre) qui représentent chez la souris et chez l'homme, 4% et 10%, respectivement. Ce sont des cellules nucléées dans le sang, Ils sont issus de progéniteurs très indifférenciés pluripotents (CFU-GEMM), plus différenciés (CFU-GM puis CFU-M) et de précurseurs médullaires. La différenciation monocyttaire médullaire (du stade CFU-GEMM au stade mature de monocytes) a lieu sur plusieurs jours (environ 4-5 jours). Après 24 heures dans la moelle osseuse, les monocytes migrent dans la circulation périphérique où ils séjournent de quelques heures à quelques jours, avant de migrer dans les tissus par diapédèse et de se différencier en macrophages tissulaires de durée de vie plus longue. (Hoeffel et Ginhoux 2018)

1.2.1.1.2. Aspect morphologique des monocytes

Dans le sang on trouve 2 catégories de monocytes, matures et immatures :

* Le monocyte mature :

* Grande cellule : 20 – 25 μm de diamètre, arrondie ou quadrangulaire, avec rapport N/C = 0,5 à 0,6.

* Noyau : allongé en ruban, « serpentiforme » ou « réniforme », avec pincements moins intenses que dans le noyau des PNN : les "lobes nucléaires" sont moins nettement individualisés (lobulé/indenté). Chromatine de couleur violacée, plus finement dessinée que celle du PNN, sans nucléole visible.

* Cytoplasme : gris avec texture floconneuse et quelques granulations très fines (= difficiles à individualiser, correspondant à « une fine poussière de granulations »). Des vacuoles cytoplasmiques sont parfois visibles.

* Monocytes immatures :

* Grande taille : ressemble au monocyte mature mais souvent un peu plus petit

* Noyau : "convoluté", formé de 2 ou 3 masses arrondies. Chromatine et texture chromatinienne; pas de nucléole net (convoluté/indenté)

* Cytoplasme : gris-bleu, parfois qq granulations azurophiles

Le Nombre est de 0.2 – 1 G/L chez l'adulte et jusqu'à 1.2 G/L chez le nouveau né et le nourrisson.(Goasguen et al. 2009)

1.2.1.1.3. Fonctions des monocytes

Les monocytes sont des cellules immunitaires effectrices qui ont la propriété de migrer dans les tissus inflammés grâce à des récepteurs aux chimiokines et à des molécules d'adhésion. Ils permettent le renouvellement continu des populations de macrophages et/ou de cellules dendritiques afin de maintenir l'homéostasie cellulaire et d'assurer l'immunité innée et adaptative lors de l'inflammation. Ils peuvent également sécréter des cytokines et capter des

débris cellulaires ou des molécules toxiques, Ils possèdent un large répertoire de récepteurs « scavengers » qui reconnaissent des lipides aussi bien que des microorganismes. Les

monocytes sont issus de progéniteurs de la moelle osseuse et en fonction des facteurs présents dans leur environnement, ils se différencient en macrophages, en cellules dendritiques ou en ostéoclastes.(Gordon et Taylor 2005a) Les progéniteurs de la moelle osseuse expriment à leur surface différents récepteurs, dont le récepteur du facteur de croissance M-CSF aussi appelé CD115 nécessaire pour le développement des monocytes et des macrophages.(Dai et al. 2002)

1.2.1.1.4. Sous populations des monocytes humains

Deux sous-populations de monocytes sont décrites dans le sang humain au début des années 1980, et se différencient par leur fréquence, leur morphologie et leurs antigènes de surface CD16 (FCγR-III) et CD14. L'expression de CD14 et CD16 sur la surface des monocytes permet leur classification en deux sous-populations majeures :

* Les cellules CD14⁺⁺/CD16⁻ majoritaires, appelées « monocytes classiques » car ils ressemblent à la description originale des monocytes.

* Les cellules CD14⁺/CD16⁺⁺(ou cellules CD16⁺) appelées « non-classiques ».

Plus récemment, de nouvelles populations ont été identifiées sur la base du degré d'expression de leurs récepteurs membranaires et de différents gènes ainsi que sur l'existence de fonctions spécifiques. Une troisième population est maintenant décrite chez l'homme : les cellules CD14⁺⁺/CD16⁺appelées «intermédiaires».(Passlick, Flieger, et Ziegler-Heitbrock 1989). Chez un individu sain, les monocytes CD14⁺/CD16⁺ représentent environ 10-15 % des monocytes totaux alors que la population CD14⁺/CD16⁻, majoritaire représente 85-90 % des monocytes totaux.(Ziegler-Heitbrock et al. 2010).

a- monocytes classiques

Les « monocytes classiques » (CD16⁻), population majoritaire, expriment un fort niveau de CCR2, un faible niveau de CX3CR1, et ont une forte activité phagocytaire. Leur phénotype, basé sur l'expression de leurs récepteurs membranaires (CCR2⁺CX3CR1^{low}). Cependant, in vitro, en réponse au LPS ils vont plutôt sécréter de l'Interleukine-10 (IL-10) que du TNF-α(Tumor Necrosis Factor) et de l'IL1.(Skrzeczyńska-Moncznik et al. 2008).

b- Monocytes intermédiaires

A coté de cette population majoritaire, des travaux plus récents ont permis d'identifier deux sous-populations de CD16⁺, très différentes sur le plan phénotypique et fonctionnel. Parmi

elles, les monocytes « intermédiaires » (CD14⁺⁺/CD16⁺) qui expriment les Fc récepteurs CD64 et CD32, ont une activité de phagocytose et sécrète du TNF- α et de l'IL-1 en réponse au LPS (Lipopolysaccharides). Ils ont donc un fort potentiel pro-inflammatoire. (Grage-Griebenow et al. 2001).

c- Monocytes non classiques

En controverse, les CD14⁺/CD16⁺⁺ (qui ont gardé la nomenclature de « non-classiques ») n'expriment pas d'autres Fc récepteurs que CD16, n'ont pas d'activité de phagocytose et ne sécrète pas de TNF- α et de l'IL-1 en réponse au LPS. Il est maintenant clair que les

différentes sous-populations monocytaires exercent des fonctions critiques spécifiques en réponses aux pathogènes chez l'homme. (Grage-Griebenow et al. 2001).

1.2.1.1.5. Rôle des monocytes dans la cardiopathie ischémique

Les monocytes ont un rôle fondamental dans le développement de la plaque d'athérosclérose car les lésions athéroscléreuses sont très riches en macrophages, surtout aux stades précoces. Les études animales ont confirmé ce point : les souris déficientes en M-CSF, un facteur de croissance indispensable à la prolifération et/ou la maturation des monocytes circulants en macrophages, sont résistantes au développement de l'athérosclérose, malgré des taux de cholestérol circulant très élevés, suggérant le rôle majeur des monocytes dans le développement des lésions. (Ait(Montecucco, Carbone, et Schindler 2016)-Oufella, Guidet, et Mallat 2011).

a – migration des monocytes vers l'endothélium

Dans les lésions athérosclérotiques, le nombre des monocytes classiques constituent 80% des monocytes recrutés au niveau des plaques, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, y compris l'interleukine (IL) -1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12 et le (TNF α), sont produites par les macrophages en réponse à l'infiltration des lipoprotéines et activent plusieurs monocytes circulants. Les lipoprotéines de basse densité oxydées (OxLDL) stimulent la migration des monocytes dans l'intima artériel. (Ross 1993), (Ishibashi et al. 1994) En plus des OxLDL, on sait que de nombreux facteurs chimiotactiques pour les monocytes sont produits dans l'athérosclérose; ceux-ci comprennent la protéine chimioattractrice monocyttaire (MCP)-1, MCP-2, MCP3, MCP-4, MCP-5, facteur stimulant les colonies de macrophages (M-CSF), facteur stimulant les colonies de granulocytes / macrophages (GM-CSF), migrateur protéine inflammatoire (MIP)1, TNF- α , facteur de croissance transformant (TGF) -, RANTES

(régulée lors de l'activation, T normale exprimée et sécrétée) et endothéline-1 (ET-1). (Reckless et al. 1999)

L'adhérence des monocytes à l'endothélium implique la liaison de molécules de structure exprimées à la surface endothéliale, VCAM-1 ou ICAM-1, à des ligands de la famille des intégrines, présents sur la membrane des leucocytes, respectivement VLA-4 ($\alpha 4\beta 2$) et LFA-1 ($\alpha L\beta 2$, CD11a/CD18). (**figure2**). Ces molécules sont peu, ou pas, exprimées à la surface d'un endothélium normal, mais leur expression peut être induite par les LDL oxydées, ou par les cytokines pro-inflammatoires comme le tumor necrosis factor(TNF),ou interleukine 1 (IL1). (Berliner et al. 1995). Le monocyte adhère et pénètre dans l'intima à travers les jonctions inter-endothéliales. Les sélectines et leurs ligands permettent l'attachement et le roulement des monocytes à la surface de l'endothélium. Le ligand glycoprotéique de la sélectine P (PSGL-1) présent à la surface des monocytes interagit avec les sélectines P et E de l'endothélium sous l'effet de facteurs chimiotactiques, dont la MCP-1, qui a été retrouvée dans la plaque d'athérosclérose humaine, abondamment exprimée par les macrophages et par les CML.(Boring et al. 1998).

les monocytes classiques expriment plus fortement PSGL-1 ce qui pourrait être la cause de leur accumulation préférentielle dans les lésions.(An et al. 2008)

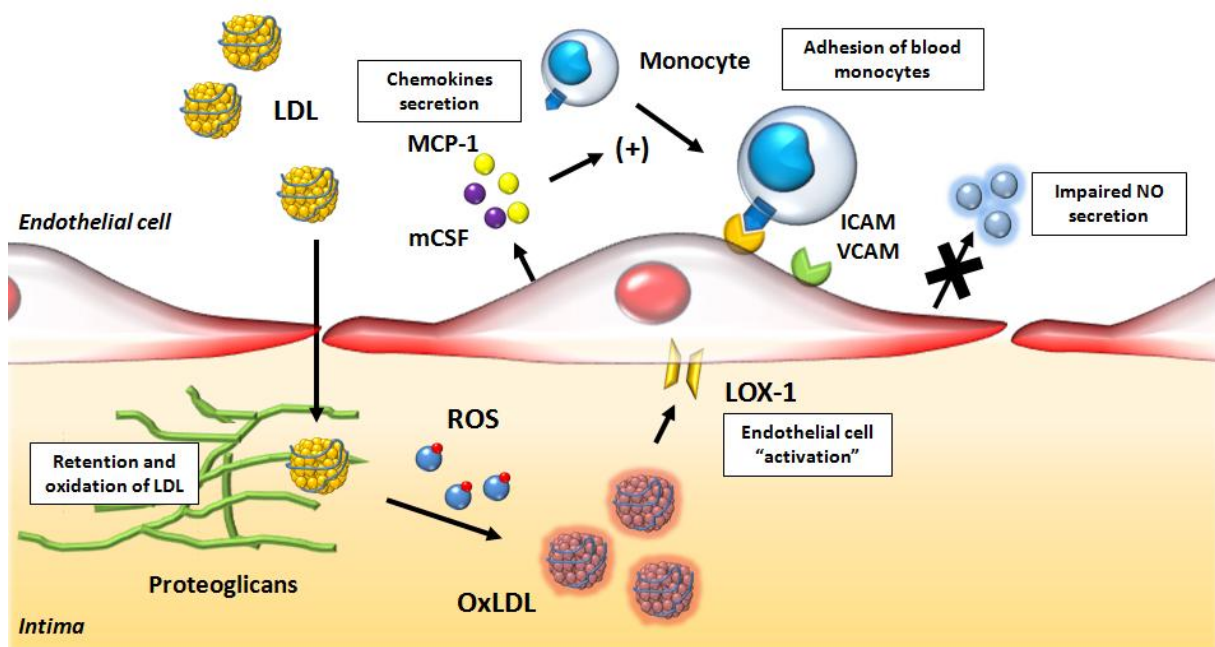


Figure 2 : Rôle des LDL oxydés dans le dysfonctionnement des cellules endothéliales et recrutement des monocytes.(Leiva et al. 2015)

b – différenciation des monocytes en macrophage et formation des macrophages spumeux

Le M-CSF, facteur hématopoïétique de différenciation et de prolifération des monocytes, est produit localement par les cellules endothéliales et les CML de la plaque d'athérosclérose humaine, et contribue au processus athéroscléreux. La multiplication et la différenciation des monocytes en macrophages dans la plaque sont d'une importance capitale dans l'athérogenèse, et la formation des macrophages spumeux.(Smith et al. 1995).

Les récepteurs éboueurs ou « scavenger » (SRA, CD36...) qui sont présents sur les macrophages et les cellules dendritiques jouent le rôle de « pattern recognition receptor » (PRR). Lors d'une réaction immunitaire, ils reconnaissent des motifs communs aux pathogènes : les « pathogen associated molecular patterns» (PAMP) et induisent des signaux de danger qui vont permettre au système immunitaire de s'activer complètement. Dans le cadre de l'athérosclérose, il est démontré que ces mêmes récepteurs sont capables de reconnaître des molécules du soi modifiées telles que les LDLox.(Martinet et Kockx 2001) Dès les tous premiers stades de développement de l'athérosclérose, on peut observer que beaucoup de macrophages et de cellules dendritiques ont des gouttelettes lipidiques dans leur cytoplasme. Ces cellules chargées de lipides sont appelées « cellules spumeuses » et leur formation commence par l'ingestion de lipoprotéines contenant l'apoB.

1.2.1.2. Macrophages

Les macrophages sont présents dans tous les tissus. Ils sont impliqués dans l'homéostasie tissulaire, l'inflammation en réponse à un stress et la résolution de l'inflammation. Les macrophages ont longtemps été considérés comme les acteurs importants dans la réponse immunitaire effectrice à travers leurs propriétés de phagocytose .Ce sont des cellules clé à l'origine du développement des plaques d'athérome et ils jouent un rôle à tous les stades de la pathologie. En effet, par son implication dans le métabolisme des lipoprotéines, son aptitude à capter le cholestérol, à produire des cytokines inflammatoires et son implication dans la phagocytose des cellules apoptotiques, le macrophage influence la progression des plaques d'athérome.(Glass et Witztum 2001)

Mis à part leur rôle de cellules spumeuses et présentatrices d'antigènes, les macrophages peuvent contribuer directement à la progression des lésions, par l'intermédiaire de l'oxydation des lipoprotéines, d'une part, et de la production de facteurs de croissance, agissant sur la prolifération des cellules musculaires lisses, et de métalloprotéases capables de dégrader la matrice extracellulaire, d'autre part. Ces effets sont supposés être néfastes : la dégradation du collagène pourrait être à la base de la vulnérabilité des plaques en facilitant leur rupture. Il faut néanmoins prendre en compte le fait que la dégradation de la matrice extracellulaire est une étape précoce et fondamentale dans le processus de

réparation tissulaire. Si l'on considère que les macrophages peuvent faciliter la prolifération des cellules musculaires lisses, il est donc également plausible que les macrophages jouent un rôle bénéfique dans la réparation et la stabilisation des plaques compliquées.(Hansson 2009)

Le métabolisme du cholestérol dans les macrophages peut être vite dépassé lors d'un apport excessif de cholestérol comme c'est le cas dans l'athérosclérose. Les esters de cholestérol stockés dans le macrophage sont inertes. En revanche, le cholestérol libre peut être toxique pour la cellule. Le trafic du cholestérol libre par les lysosomes peut devenir défectueux ce qui augmente la concentration de cholestérol libre dans la cellule et amplifie l'inflammation.(Dewell et al. 2010)

Un dysfonctionnement du métabolisme des lipides dans le macrophage conduit également au stress du réticulum endoplasmique qui de manière prolongée induit la mort cellulaire. La clairance efficace des cellules apoptotiques par les macrophages voisins nécessite qu'ils aient un métabolisme du cholestérol intact, ce qui n'est pas le cas dans les plaques d'athérosclérose. L'augmentation des macrophages apoptotiques, combinée à une clairance inefficace, induit la nécrose secondaire. La nécrose entraîne alors la libération de composants cellulaires et de lipides dans l'espace extracellulaire formant le noyau nécrotique de la plaque.(Kockx et al. 1998)

1.2.1.2.1. Polarisation des macrophages dans l'athérosclérose

La plaque athéroscléreuse est caractérisée par une population hétérogène de macrophages, reflétant la complexité et la diversité du microenvironnement auxquels sont exposées les cellules après leur entrée dans la paroi artérielle. (Wolfs, Donners, et de Winther 2011) Après différenciation des monocytes en macrophages, ces derniers se polarisent et voient leur phénotype et leur fonction se modifier sous l'influence de cytokines et de facteurs de croissance différents. Plusieurs de ces phénotypes présents dans les lésions athéroscléreuses ont été décrits.(Butcher et Galkina 2012)

Les sous populations les plus étudiées sont les macrophages M1 et M2 :

a- Macrophage M1

Les macrophages M1 ou « classiques » sont induits par des cytokines de type Th1, telles que le TNF α et l'IL-1 β ou encore l'interféron-gamma (IFN- γ) seul ou en association avec le

LPS. Ces macrophages sont des cellules de l'immunité innée, effectrices de lutte contre les microorganismes et productrices des cytokines principalement pro-inflammatoires telles que

le TNF α , l'IL-6, l'IL-1 β et l'IL-12.(Hume 2015) Au sein de la plaque, l'accumulation des lipides et leur oxydation sont responsables de l'activation inflammatoire des macrophages (phénotype M1). L'activation continue de ces macrophages ne contribue pas à la résolution de l'état inflammatoire des lésions mais peut induire des dommages des tissus et altérer leur réparation. Les macrophages M1 favorisent la formation du corps nécrotique et la déstabilisation de la plaque conduisant à des événements thrombotiques.(Butcher et Galkina 2012)

b- Macrophage M2

Les macrophages M2 ou (alternatifs) sont induits principalement par l'IL13, mais Trois sous-types de macrophages M2 ont été identifiés (M2a, M2b et M2c) en fonction des signaux inducteurs ; l'IL-4 et l'IL-13 activent les M2a, les complexes immuns en combinaison avec l'IL-1 β ou le LPS activent les M2b ; et le TGF- β ou les glucocorticoïdes induisent un phénotype M2c .(Mantovani et al. 2004),(Gordon et Taylor 2005b)

Ces macrophages sont responsables de la modulation et la progression de la maladie en atténuant la réponse inflammatoire grâce aux facteurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 et l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 β (IL-1Ra).(Mosser et Edwards 2008) Ils sont également capables d'épurer les débris et les cellules apoptotiques. Ils contribuent à la résolution de l'inflammation en phagocytant les macrophages M1 en apoptose. En cas de phagocytose insuffisante, les cellules mortes s'accumulent et forment le corps nécrotique contribuant à l'instabilité et la rupture de la plaque.(Zizzo et al. 2012)

-Des marqueurs spécifiques permettent de différencier entre les 2 sous-types de macrophages : le MCP-1 est typiquement associé à la polarisation M1 par contre la forte expression membranaire du récepteur au Mannose (MR/MRC1 ou CD206) et d'autres récepteurs «scavenger » est considérée comme marqueur des M2 , aussi la sécrétion d'IL-1Ra et d'IL-10 et la production de chimiokines dont AMAC-1 ont été décrites. Une études a montrée que lors de l'athérosclérose les macrophages M2 prédominent dans les lésions précoces alors que les lésions avancées sont riches en macrophages M1.(Mantovani et al. 2004)

-La majorité des macrophages observés dans les plaques instables des sujets symptomatiques présentent un phénotype M1 alors que les plaques asymptomatiques

contiennent principalement des macrophages M2. Parallèlement, les lésions athéroscléreuses coronariennes chez des patients ayant présenté un IDM aigu, résultant généralement de l'inflammation et de la rupture de la plaque, sont enrichies en macrophages M1. Ces données suggèrent que l'instabilité de la plaque peut être la conséquence d'un déséquilibre entre le phénotype M1 et M2. (Cho et al. 2013)

1.2.1.2.2. Effets des macrophages dans la cardiopathie ischémique

L'accumulation des lipoprotéines au niveau de l'intima induit le recrutement des monocytes qui vont se différencier en macrophages dans les tissus et qui vont grâce aux protéines et aux récepteurs spécifiques de l'immunité innée (PRR), résoudre en premier lieu l'inflammation et faire régresser les lésions précoces d'athérosclérose. Ces macrophages se gorgent de lipoprotéines modifiées et notamment de cholestérol, les estérifient pour neutraliser les effets potentiellement cytotoxiques et pro-apoptotique du cholestérol libre. Cependant, l'accumulation des stimuli pro-inflammatoires pro-oxydants et pro-apoptotiques favorise la mort des macrophages et la formation de débris apoptotiques. (Pirault et Lesnik 2011-2). On sait que la plaque athéromateuse est le siège d'une intense activité apoptotique, l'apoptose survient essentiellement dans les macrophages mais tous les types cellulaires de la plaque peuvent être touchés, y compris les cellules endothéliales situées en aval de la sténose maximale et exposées à de faibles niveaux de cisaillement. (Tricot et al. 2000). La réaction inflammatoire détermine, en grande partie, la proportion de cellules en apoptose dans la plaque d'athérome. Les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'induire l'apoptose de tous les types cellulaires présents dans la plaque, en partie par la production excessive de monoxyde d'azote conduisant à la formation de peroxy-nitrite. A l'inverse, l'expression locale de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 est associée à une diminution de l'expression de la NO synthase inducible et à une diminution de l'apoptose dans la plaque. (Mallat et al. 1999)

1.2.2. Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles figurent parmi les premières cellules impliquées dans les réponses inflammatoires aux sites de lésions tissulaires, et il est vraisemblable qu'ils prennent également part au processus athéroscléreux, surtout pendant les phases d'instabilité clinique où l'inflammation devient détectable dans le sang circulant. En fait, la corrélation statistique entre le nombre de leucocytes circulants et le risque d'infarctus du myocarde (Friedman, Klatsky, et Siegelau 1974) est surtout due aux neutrophiles. Il a été montré que les neutrophiles s'accumulent dans les plaques vulnérables (c'est-à-dire dans les lésions où la surface interne du vaisseau est endommagée) des patients présentant des

syndromes coronariens aigus (Naruko et al. 2002). Il faut signaler que, chez ces patients, les neutrophiles circulants sont également activés, et que leur activation est renforcée lors de leur passage à travers les artères athéroscléreuses non coupables (Buffon et al. 2002).

1.2.3. Lymphocytes T et B

a- Lymphocyte T :

Les lymphocytes T peuvent aussi jouer un rôle à la fois protecteur et nuisible : les cellules pro-inflammatoires (Th1) contribuent à la pathogénie des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, alors que les cellules anti-inflammatoires (Th2) sont protectrices dans l'athérome, les macrophages produisent et libèrent de l'IL-12, un puissant promoteur de la voie de différenciation Th1, et les cellules endothéliales des plaques expriment la P- et la E-sélectine qui recrutent préférentiellement les lymphocytes Th1. Chez les sujets atteints d'angor instable, les lymphocytes T activés produisent surtout de l'IFN- γ (Liuzzo et al. 2000), une cytokine de la voie Th1. La libération d'IFN- γ par les cellules Th1 peut avoir des effets complexes sur l'évolution de l'athérosclérose. Tout d'abord, l'IFN- γ inhibe la synthèse du collagène et peut ainsi contribuer à diminuer la résistance de la chape fibreuse et favoriser une rupture de la plaque. Par ailleurs, il supprime la production de métalloprotéases induite par le TNF- α et l'IL-1 β (Sarén, Welgus, et Kovanen 1996), cette action pouvant prévenir la dégradation de la matrice extracellulaire. La réponse des cellules T peut aussi déclencher la thrombose sur plaque en favorisant l'expression de facteurs tissulaires par les macrophages et en inhibant la fonction anticoagulante de l'endothélium. Les souris athéroscléreuses déficientes en IL-10 (une cytokine de la voie Th2) montrent une exagération de la réponse Th1 ; les lésions avancées de ces souris sont enrichies en métalloprotéases et en facteurs pro-coagulants (Caligiuri et al. 2003). À l'opposé, la réduction de l'IFN- γ (et donc de la réponse Th1) par approche pharmacologique entraîne une réponse d'avantage de type Th2, qui est associée à une réduction de la taille des lésions avancées. (Laurat et al. 2001)

b- Lymphocyte B :

Dans les modèles expérimentaux de maladie immunitaire de type cellulaire, une réponse humorale dirigée contre les auto-antigènes confère une protection : il a été démontré que les complexes anticorps-antigène dirigent les auto-antigènes vers les cellules B, ce mode de présentation entraînant une réponse cellulaire de type Th2, protectrice (Saoudi et al. 1995)]. Quand les réponses immunitaires Th1 n'arrivent pas à contrôler la maladie, la maturation des lymphocytes B apporte un changement dans le phénotype de la réponse immunitaire,

afin de limiter les dommages inflammatoires, et améliore l'issue du processus immunitaire (Taylor-Robinson et Phillips 1994)

1.3. iNOS et cardiopathies ischémiques

L'oxyde nitrique (NO), est un dérivé d'azote produit dans différents types de cellules notamment les monocytes et les macrophages ; il assure ainsi leur activité cytotoxique contre les agents pathogènes. La synthèse de la NO synthase inducible est dans le monocyte et le macrophage est stimulé par le LPS et l'IFN- γ . (Geller et al. 1993)

Il y a trois isoformes principales de l'enzyme, appelée NOS neuronale (nNOS), NOS inducible (iNOS) et NOS endothéliale (eNOS), qui diffèrent par leur dépendance au Ca^{2+} , ainsi que par leur expression et leurs activités. La iNOS est exprimée à des niveaux élevés seulement après induction par des cytokines ou d'autres agents pro-inflammatoires, et son activité est indépendante d'une augmentation de Ca^{2+} . (Andrew et Mayer 1999)

iNOS peut être induite par des médiateurs inflammatoires tels que les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , interféron- γ) dans la plupart des cellules vasculaires, y compris les cellules endothéliales (Gross et al. 1991), les myocytes cardiaques (Balligand et al. 1994) et les cellules musculaires lisses (Geller et al. 1993), ainsi que les macrophages. Ceci reflète la rupture de la plaque d'athérosclérose. À l'inverse, l'expression locale de cytokine anti-inflammatoire comme l'IL10 est associée à une diminution de la NO synthase inducible et à une diminution de l'apoptose dans la plaque d'athérosclérose.

L'expression d'iNOS par les macrophages et les cellules musculaires lisses dans les lésions athérosclérotiques est une preuve de son rôle important dans la pathologie de l'athérosclérose. Ce qui lui confère un rôle pro-athérogène (Behr-Roussel et al. 2000). La sévérité des lésions athéromateuses est directement proportionnelle à la surexpression d'iNOS (Kim et al. 2002)

1.4. Traitement de la cardiopathie ischémique (Aspirine)

L'acide acétylsalicylique, ou aspirine, a été synthétisé par Hoffmann en 1898. Initialement, ce composé chimique simple était utilisé comme agent antipyrétique et anti-inflammatoire. À la fin des années 1960, l'aspirine est apparue comme un puissant agent qui prolonge le temps de saignement et inhibe l'agrégation plaquettaire. Au cours des 30 dernières années, de nombreuses études ont renforcé la position de l'aspirine dans la thérapie comme étant un médicament anti-thrombotique. Des preuves convaincantes indiquent que le traitement par l'aspirine entraîne une réduction de 25% du risque d'infarctus du myocarde non mortel, d'accident vasculaire cérébral non mortel ou de décès vasculaire chez les patients à haut

risque, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'hypertension artérielle, ou le diabète (Gouya et al. 2014). La polyvalence et la fiabilité démontrées de l'Aspirine sont reconnues par la communauté scientifique et les consommateurs du monde entier. Et les indications peuvent varier d'un pays à l'autre.

1.4.1. Origine de l'Aspirine

Le nom acide salicylique donné à l'aspirine vient du latin salix, qui signifie saule. C'est en effet à partir de l'écorce du saule que l'on obtient la salicyline, substance très proche de l'acide acétylsalicylique contenu dans l'aspirine. La salicyline est donc le « principe actif » du saule, c'est-à-dire la substance responsable des propriétés curatives de la plante. Naguère, on tirait la salicyline de morceaux d'écorce séchés et on s'en servait comme remède contre les accès de fièvre. Aujourd'hui, ce principe actif peut être obtenu par synthèse en laboratoire.(Mahdi et al. 2006)

C'est au XIXe siècle que les progrès réalisés en chimie d'extraction et d'analyse permettent d'isoler et d'identifier les principes actifs responsables des propriétés thérapeutiques de ces remèdes. En 1825, Fontana, chercheur italien, isole le principe actif du saule blanc et le nomme salicine. En 1829, le français Leroux réalise l'analyse de la salicine. En 1838, Pira prépare à partir de la salicine l'acide salicylique, plus efficace que la salicine. En 1853, Gerhardt, chimiste français, synthétise à partir de l'acide salicylique l'acide acétylsalicylique. En 1897, Hoffmann, chimiste allemand, invente un procédé de synthèse et synthétise de l'acide acétylsalicylique : c'est la naissance de l'Aspirine, mise sur le marché le 1er février 1899.(Mahdi et al. 2006)

1.4.2. Mode d'action de l'aspirine

L'aspirine à faible dose empêche l'agrégation des plaquettes sanguines par un mécanisme particulier. Après avoir été ingérée, l'aspirine est absorbée par le tube digestif. Cette absorption se fait en 30 à 60 minutes. Elle se fait plus lentement (dans les 3 à 4 heures) pour certaines formes d'aspirine (les formes dites enrobées, qui sont moins irritantes pour l'estomac). C'est dans la veine qui draine le sang du tube digestif vers le foie (veine porte) que l'aspirine entre en contact avec les plaquettes sanguines. Au contact de l'aspirine, présente en faible concentration, une enzyme présente à la surface des plaquettes sanguines et appelée cyclo-oxygénase est inactivée de façon irréversible.(Vane et Botting 2003)

La cyclo-oxygénase (COX) joue un rôle important dans la synthèse de diverses substances appelées prostaglandines ; Ces dernières interviennent non seulement dans l'agrégation des plaquettes mais aussi dans la régulation du diamètre des vaisseaux sanguins. L'aspirine agit donc en bloquant irréversiblement l'activité cyclooxygénase (COX) des prostaglandines H synthases 1 et 2 (respectivement COX-1 et COX-2) entraînant l'inhibition de la génération de thromboxane A2 (TXA2) et de prostacycline (PGI2). (Kobayashi et al. 2004)

Le long de la voie TXA2, l'aspirine inhibe l'activation plaquettaire et l'agrégation, deux étapes essentielles dans la physiopathologie de la thrombose et de l'infarctus du myocarde. L'inhibition de l'activation plaquettaire sur les sites de lésion vasculaire a d'autres conséquences indirectes non induites par TXA2, telles qu'une libération réduite de cytokines inflammatoires et de facteurs de croissance. Contrairement à TXA2, PGI2 est impliquée dans plusieurs effets antiathérogènes et vasculaire thromborésistant. (Kobayashi et al. 2004)

1.4.3. Bien fait de l'aspirine

En plus de son effet antiagrégant l'aspirine agit aussi sur la formation de substances qui interviennent dans le développement de la fièvre et de l'inflammation. Elle est donc fréquemment prescrite pour ses effets anti-inflammatoire et antidouleur (Antalgique). La quantité (dose) d'aspirine requise pour obtenir ces effets est toutefois largement supérieure à celle qui permet d'inhiber les plaquettes sanguines. (CAPRIE Steering Committee 1996)

Conclusion

L'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique systématisée du muscle cardiaque le plus souvent causé par l'athérosclérose qui est une pathologie vasculaire chronique et implique une combinaison du dysfonctionnement de l'endothélium et le dépôt des lipides étendu dans l'intima, elle fait intervenir les deux réponses immunitaire innée et adaptative.

Le monocyte joue un rôle cruciale dans l'évolution de la maladie qui se caractérise par son infiltration sous la paroi interne des artères, puis ces cellules vont se différencier en macrophages et entraînent une réaction inflammatoire et la libération des cytokines pro-inflammatoire qui induisent la production iNOS qui est pro-athérogène.

L'aspirine comme étant un antiagrégant et anti-inflammatoire a été utilisé pour moduler l'effet de l'iNOS ; et en mesurant le taux du NO les résultats ont montré que l'aspirine module de façon significative l'activité de iNOS dans les monocytes isolés des patients atteints de cardiopathie ischémique.

Perspective

Il serait intéressant de confirmer l'effet de l'aspirine sur le facteur de transcription NF-kPB d'iNOS ou de chercher son effet au niveau post-traductionnel de celle-ci.

Chapitre 6 : Bibliographie

A

Ait-Oufella, H., B. Guidet, et Z. Mallat. 2011. « Implication de l'immunité innée au-delà de la réponse à l'infection — L'athérosclérose: une maladie inflammatoire ». *Réanimation* 20 (S2): 345- 52. <https://doi.org/10.1007/s13546-010-0113-2>.

An, Guangyu, Huan Wang, Rong Tang, Tadayuki Yago, J. Michael McDaniel, Samuel McGee, Yuqing Huo, et Lijun Xia. 2008. « P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 Is Highly Expressed on Ly-6Chi Monocytes and a Major Determinant for Ly-6Chi Monocyte Recruitment to Sites of Atherosclerosis in Mice ». *Circulation* 117 (25): 3227-37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771048>.

Anderson, Jeffrey L., et David A. Morrow. 2017. « Acute Myocardial Infarction ». Édité par Edward W. Campion. *New England Journal of Medicine* 376 (21): 2053-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1606915>.

Andrew, P. J., et B. Mayer. 1999. « Enzymatic Function of Nitric Oxide Synthases ». *Cardiovascular Research* 43 (3): 521-31.

Annemans, L., M. Lamotte, M. Kubin, T. Evers, et F. W. A. Verheugt. 2006. « Which Patients Should Receive Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease? An Economic Evaluation ». *International Journal of Clinical Practice* 60 (9): 1129-37. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01089.x>.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. 2002. « Collaborative Meta-Analysis of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 324 (7329): 71-86.

B

Badimon, L., et G. Vilahur. 2014. « Thrombosis Formation on Atherosclerotic Lesions and Plaque Rupture ». *Journal of Internal Medicine* 276 (6): 618-32. <https://doi.org/10.1111/joim.12296>.

Behr-Roussel, D., A. Rupin, S. Simonet, E. Bonhomme, S. Coumailleau, A. Cordi, B. Serkiz, J. N. Fabiani, et T. J. Verbeuren. 2000. « Effect of Chronic Treatment with the Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor N-Iminoethyl-L-Lysine or with L-Arginine on Progression of Coronary and Aortic Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Rabbits ». *Circulation* 102 (9): 1033-38.

Chapitre 6 : Bibliographie

Berliner, J. A., M. Navab, A. M. Fogelman, J. S. Frank, L. L. Demer, P. A. Edwards, A. D. Watson, et A. J. Lusis. 1995. « Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics ». *Circulation* 91 (9): 2488- 96.

Boring, L., J. Gosling, M. Cleary, et I. F. Charo. 1998. « Decreased Lesion Formation in CCR2^{-/-} Mice Reveals a Role for Chemokines in the Initiation of Atherosclerosis ». *Nature* 394 (6696): 894- 97. <https://doi.org/10.1038/29788>.

Buffon, Antonino, Luigi M. Biasucci, Giovanna Liuzzo, Giuseppe D'Onofrio, Filippo Crea, et Attilio Maseri. 2002. « Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina ». *The New England Journal of Medicine* 347 (1): 5- 12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012295>.

Butcher, Matthew J., et Elena V. Galkina. 2012. « Phenotypic and Functional Heterogeneity of Macrophages and Dendritic Cell Subsets in the Healthy and Atherosclerosis-Prone Aorta ». *Frontiers in Physiology* 3: 44. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00044>.

C

Caligiuri, Giuseppina, Mats Rudling, Véronique Ollivier, Marie-Paule Jacob, Jean-Baptiste Michel, Göran K. Hansson, et Antonino Nicoletti. 2003. « Interleukin-10 Deficiency Increases Atherosclerosis, Thrombosis, and Low-Density Lipoproteins in Apolipoprotein E Knockout Mice ». *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)* 9 (1- 2): 10- 17.

CAPRIE Steering Committee. 1996. « A Randomised, Blinded, Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee ». *Lancet (London, England)* 348 (9038): 1329- 39.

Cho, Kyu Yong, Hideaki Miyoshi, Satoshi Kuroda, Hiroshi Yasuda, Kenji Kamiyama, Joji Nakagawara, Masayoshi Takigami, Takuma Kondo, et Tatsuya Atsumi. 2013. « The Phenotype of Infiltrating Macrophages Influences Arteriosclerotic Plaque Vulnerability in the Carotid Artery ». *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association* 22 (7): 910- 18. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.020>.

D

Dai, Xu-Ming, Gregory R. Ryan, Andrew J. Hapel, Melissa G. Dominguez, Robert G. Russell, Sara Kapp, Vonetta Sylvestre, et E. Richard Stanley. 2002. « Targeted Disruption of the

Chapitre 6 : Bibliographie

Mouse Colony-Stimulating Factor 1 Receptor Gene Results in Osteopetrosis, Mononuclear Phagocyte Deficiency, Increased Primitive Progenitor Cell Frequencies, and Reproductive Defects ». *Blood* 99 (1): 111-20.

Davies, M. J., et A. C. Thomas. 1985. « Plaque Fissuring--the Cause of Acute Myocardial Infarction, Sudden Ischaemic Death, and Crescendo Angina ». *British Heart Journal* 53 (4): 363-73.

Duewell, Peter, Hajime Kono, Katey J. Rayner, Cherilyn M. Sirois, Gregory Vladimer, Franz G. Bauernfeind, George S. Abela, et al. 2010. « NLRP3 Inflammasomes Are Required for Atherogenesis and Activated by Cholesterol Crystals ». *Nature* 464 (7293): 1357-61. <https://doi.org/10.1038/nature08938>.

F

Farb, A., A. P. Burke, A. L. Tang, T. Y. Liang, P. Mannan, J. Smialek, et R. Virmani. 1996. « Coronary Plaque Erosion without Rupture into a Lipid Core. A Frequent Cause of Coronary Thrombosis in Sudden Coronary Death ». *Circulation* 93 (7): 1354-63.

Friedman, G. D., A. L. Klatsky, et A. B. Siegelau. 1974. « The Leukocyte Count as a Predictor of Myocardial Infarction ». *The New England Journal of Medicine* 290 (23): 1275-78. <https://doi.org/10.1056/NEJM197406062902302>.

G

Geller, D. A., C. J. Lowenstein, R. A. Shapiro, A. K. Nussler, M. Di Silvio, S. C. Wang, D. K. Nakayama, R. L. Simmons, S. H. Snyder, et T. R. Billiar. 1993. « Molecular Cloning and Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase from Human Hepatocytes ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (8): 3491-95.

Glass, C. K., et J. L. Witztum. 2001. « Atherosclerosis. the Road Ahead ». *Cell* 104 (4): 503-16.

Gordon, Siamon, et Philip R. Taylor. 2005a. « Monocyte and Macrophage Heterogeneity ». *Nature Reviews Immunology* 5 (12): 953-64. <https://doi.org/10.1038/nri1733>.

———. 2005b. « Monocyte and Macrophage Heterogeneity ». *Nature Reviews. Immunology* 5 (12): 953-64. <https://doi.org/10.1038/nri1733>.

Chapitre 6 : Bibliographie

Gouya, G., J. Arrich, M. Wolzt, K. Huber, F. W. A. Verheugt, P. A. Gurbel, A. Pirker-Kees, et J. M. Siller-Matula. 2014. « Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With Vascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Stroke* 45 (2): 492-503. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002590>.

Grage-Griebenow, E., R. Zawatzky, H. Kahlert, L. Brade, H. Flad, et M. Ernst. 2001. « Identification of a Novel Dendritic Cell-like Subset of CD64(+) / CD16(+) Blood Monocytes ». *European Journal of Immunology* 31 (1): 48-56. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200101\)31:1<48::AID-IMMU48>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200101)31:1<48::AID-IMMU48>3.0.CO;2-5).

Gross, S. S., E. A. Jaffe, R. Levi, et R. G. Kilbourn. 1991. « Cytokine-Activated Endothelial Cells Express an Isoform of Nitric Oxide Synthase Which Is Tetrahydrobiopterin-Dependent, Calmodulin-Independent and Inhibited by Arginine Analogs with a Rank-Order of Potency Characteristic of Activated Macrophages ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 178 (3): 823-29.

H

Hansson, G. K. 2001. « L'athérosclérose Est Une Pathologie ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21 (12): 1876-90.

———. 2009. « Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 7 Suppl 1 (juillet): 328-31. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03416.x>.

Hoeffel, Guillaume, et Florent Ginhoux. 2018. « Fetal Monocytes and the Origins of Tissue-Resident Macrophages ». *Cellular Immunology*, janvier. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.01.001>.

Hume, David A. 2015. « The Many Alternative Faces of Macrophage Activation ». *Frontiers in Immunology* 6: 370. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00370>.

I

Ishibashi, S., J. L. Goldstein, M. S. Brown, J. Herz, et D. K. Burns. 1994. « Massive Xanthomatosis and Atherosclerosis in Cholesterol-Fed Low Density Lipoprotein Receptor-Negative Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 93 (5): 1885-93. <https://doi.org/10.1172/JCI117179>.

K

Chapitre 6 : Bibliographie

Kim, Jun-Woo, Keon-Wook Kang, Goo Taeg Oh, Jihyun Song, Nak-Doo Kim, et Youngmi Kim Pak. 2002. « Induction of Hepatic Inducible Nitric Oxide Synthase by Cholesterol in Vivo and in Vitro ». *Exp*

Laurat, E., B. Poirier, E. Tupin, G. Caligiuri, G. K. Hanss *Experimental & Molecular Medicine* 34 (2): 137-44. <https://doi.org/10.1038/emm.2002.20>.

Kloner, R. A., R. Bolli, E. Marban, L. Reinlib, et E. Braunwald. 1998. « Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning: An NHLBI Workshop ». *Circulation* 97 (18): 1848-67.

Kobayashi, Takuya, Yoshio Tahara, Mayumi Matsumoto, Masako Iguchi, Hideto Sano, Toshinori Murayama, Hidenori Arai, et al. 2004. « Roles of Thromboxane A(2) and Prostacyclin in the Development of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 114 (6): 784-94. <https://doi.org/10.1172/JCI21446>.

Kockx, M. M., G. R. De Meyer, J. Muhring, W. Jacob, H. Bult, et A. G. Herman. 1998. « Apoptosis and Related Proteins in Different Stages of Human Atherosclerotic Plaques ». *Circulation* 97 (23): 2307-15.

Králová, A., I. Králová Lesná, et R. Poledne. 2014. « Immunological Aspects of Atherosclerosis ». *Physiological Research* 63 Suppl 3: S335-342.

L

Leiva, E., S. Wehinger, L. Guzmán, et R. Orrego. 2015. « Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis ». In *Hypercholesterolemia*, édité par Sekar Ashok Kumar. InTech. <https://doi.org/10.5772/59375>.

Liuzzo, G., J. J. Goronzy, H. Yang, S. L. Kopecky, D. R. Holmes, R. L. Frye, et C. M. Weyand. 2000. « Monoclonal T-Cell Proliferation and Plaque Instability in Acute Coronary Syndromes ». *Circulation* 101 (25): 2883-88.

M

Mahdi, J. G., A. J. Mahdi, A. J. Mahdi, et I. D. Bowen. 2006. « The Historical Analysis of Aspirin Discovery, Its Relation to the Willow Tree and Antiproliferative and Anticancer

Chapitre 6 : Bibliographie

Potential ». *Cell Proliferation* 39 (2): 147-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2006.00377.x>.

Mallat, Z., C. Heymes, J. Ohan, E. Faggin, G. Lesèche, et A. Tedgui. 1999. « Expression of Interleukin-10 in Advanced Human Atherosclerotic Plaques: Relation to Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Cell Death ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19 (3): 611-16.

Mantovani, Alberto, Antonio Sica, Silvano Sozzani, Paola Allavena, Annunciata Vecchi, et Massimo Locati. 2004. « The Chemokine System in Diverse Forms of Macrophage Activation and Polarization ». *Trends in Immunology* 25 (12): 677-86. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.015>.

Martinet, W., et M. M. Kockx. 2001. « Apoptosis in Atherosclerosis: Focus on Oxidized Lipids and Inflammation ». *Current Opinion in Lipidology* 12 (5): 535-41.

Montecucco, Fabrizio, Federico Carbone, et Thomas H. Schindler. 2016. « Pathophysiology of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Novel Mechanisms and Treatments ». *European Heart Journal* 37 (16): 1268-83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv592>.

Mosser, David M., et Justin P. Edwards. 2008. « Exploring the Full Spectrum of Macrophage Activation ». *Nature Reviews. Immunology* 8 (12): 958-69. <https://doi.org/10.1038/nri2448>.

N

Napoli, C, F P D'Armiento, F P Mancini, A Postiglione, J L Witztum, G Palumbo, et W Palinski. 1997. « Fatty Streak Formation Occurs in Human Fetal Aortas and Is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia. Intimal Accumulation of Low Density Lipoprotein and Its Oxidation Precede Monocyte Recruitment into Early Atherosclerotic Lesions. » *Journal of Clinical Investigation* 100 (11): 2680-90. <https://doi.org/10.1172/JCI119813>.

Naruko, Takahiko, Makiko Ueda, Kazuo Haze, Allard C. van der Wal, Chris M. van der Loos, Akira Itoh, Ryushi Komatsu, et al. 2002. « Neutrophil Infiltration of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes ». *Circulation* 106 (23): 2894-2900.

P

Passlick, B., D. Flieger, et H. W. Ziegler-Heitbrock. 1989. « Identification and Characterization of a Novel Monocyte Subpopulation in Human Peripheral Blood ». *Blood* 74 (7): 2527-34.

Chapitre 6 : Bibliographie

Pirault, John, et Philippe Lesnik. 2011-2. « Immuno-inflammation dans l'athérosclérose ». *Oléagineux corps gras lipides*, n° 1: 27–30. <https://doi.org/10.1684/ocl.2011.0364>.

Priebe, H.-J. 2004. « Triggers of Perioperative Myocardial Ischaemia and Infarction ». *British Journal of Anaesthesia* 93 (1): 9-20. <https://doi.org/10.1093/bja/ae147>.

R

Reckless, J., E. M. Rubin, J. B. Verstuyft, J. C. Metcalfe, et D. J. Grainger. 1999. « Monocyte Chemoattractant Protein-1 but Not Tumor Necrosis Factor-Alpha Is Correlated with Monocyte Infiltration in Mouse Lipid Lesions ». *Circulation* 99 (17): 2310-16.

Rognoni, Andrea, Chiara Cavallino, Alessia Veia, Sara Bacchini, Roberta Rosso, Manuela Facchini, Gioel G. Secco, et al. 2015. « Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development ». *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry* 13 (1): 10-13.

Ross, R. 1993. « Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: A Defense Mechanism Gone Awry ». *The American Journal of Pathology* 143 (4): 987-1002.

S

Saoudi, A., S. Simmonds, I. Huitinga, et D. Mason. 1995. « Prevention of Experimental Allergic Encephalomyelitis in Rats by Targeting Autoantigen to B Cells: Evidence That the Protective Mechanism Depends on Changes in the Cytokine Response and Migratory Properties of the Autoantigen-Specific T Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 182 (2): 335-44.

Sarén, P., H. G. Welgus, et P. T. Kovanen. 1996. « TNF-Alpha and IL-1beta Selectively Induce Expression of 92-KDa Gelatinase by Human Macrophages ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 157 (9): 4159-65.

Skrzeczyńska-Moncznik, J., M. Bzowska, S. Loseke, E. Grage-Griebenow, M. Zembala, et J. Pryjma. 2008. « Peripheral Blood CD14^{high} CD16⁺ Monocytes Are Main Producers of IL-10 ». *Scandinavian Journal of Immunology* 67 (2): 152-59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x>.

Smith, J. D., E. Trogan, M. Ginsberg, C. Grigaux, J. Tian, et M. Miyata. 1995. « Decreased Atherosclerosis in Mice Deficient in Both Macrophage Colony-Stimulating Factor (Op) and

Chapitre 6 : Bibliographie

Apolipoprotein E ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (18): 8264-68.

Stamler, J., D. Wentworth, et J. D. Neaton. 1986. « Is Relationship between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death from Coronary Heart Disease Continuous and Graded? Findings in 356,222 Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ». *JAMA* 256 (20): 2823-28.

T

Taylor-Robinson, A. W., et R. S. Phillips. 1994. « B Cells Are Required for the Switch from Th1- to Th2-Regulated Immune Responses to Plasmodium Chabaudi Chabaudi Infection ». *Infection and Immunity* 62 (6): 2490-98.

Tricot, O., Z. Mallat, C. Heymes, J. Belmin, G. Lesèche, et A. Tedgui. 2000. « Relation between Endothelial Cell Apoptosis and Blood Flow Direction in Human Atherosclerotic Plaques ». *Circulation* 101 (21): 2450-53.

V

Vane, J.R., et R.M Botting. 2003. « The Mechanism of Action of Aspirin ». *Thrombosis Research* 110 (5-6): 255-58. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00379-7).

W

Wolf, D., P. Stachon, C. Bode, et A. Zirlik. 2013. « Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis ». *Hämostaseologie* 34 (1): 63-71. <https://doi.org/10.5482/HAMO-13-09-0050>.

Wolfs, I. M. J., M. M. P. C. Donners, et M. P. J. de Winther. 2011. « Differentiation Factors and Cytokines in the Atherosclerotic Plaque Micro-Environment as a Trigger for Macrophage Polarisation ». *Thrombosis and Haemostasis* 106 (5): 763-71. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0320>.

Y

Yeung, Alan C., Vladimir I. Vekshtein, David S. Krantz, Joseph A. Vita, Thomas J. Ryan, Peter Ganz, et Andrew P. Selwyn. 1991. « The Effect of Atherosclerosis on the Vasomotor Response of Coronary Arteries to Mental Stress ». *New England Journal of Medicine* 325 (22): 1551-56. <https://doi.org/10.1056/NEJM199111283252205>.

Z

Chapitre 6 : Bibliographie

Ziegler-Heitbrock, Loems, Petronela Ancuta, Suzanne Crowe, Marc Dalod, Veronika Grau, Derek N. Hart, Pieter J. M. Leenen, et al. 2010. « Nomenclature of Monocytes and Dendritic Cells in Blood ». *Blood* 116 (16): e74-80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>.

Zizzo, Gaetano, Brendan A. Hilliard, Marc Monestier, et Philip L. Cohen. 2012. « Efficient Clearance of Early Apoptotic Cells by Human Macrophages Requires M2c Polarization and MerTK Induction ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 189 (7): 3508-20. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200662>.