

# L'ATHEROSCLEROSE : formation de la plaque et stratégies thérapeutiques

**Pr Natalie FOURNIER**

**PU-PH**

**Equipe « athérosclérose et macrophages : impact des phospholipides et des fonctions mitochondriales sur le trafic et l'efflux du cholestérol cellulaire » (Pr N. FOURNIER),  
Lip(Sys)<sup>2</sup> (Pr P. CHAMINADE), EA 7357, UFR de Pharmacie, Université Paris Saclay et  
UF Cardio-Vasculaire, Laboratoire de Biochimie, HEGP**

**université  
PARIS-SACLAY**

**FACULTÉ DE  
PHARMACIE**



# PLAN

**La plaque d'athérosclérose : constitution et évolution**

**Macrophage, efflux du cholestérol et ABCA1**

**Cible thérapeutique n°1 : ↗ l'efflux en ↗ l'expression de l'ABCA1 ; les agonistes PPARs (fibrates)**

**Cible thérapeutique n°2 : ↗ l'efflux en ↗ les HDL ou l'apo A1 dans la circulation**



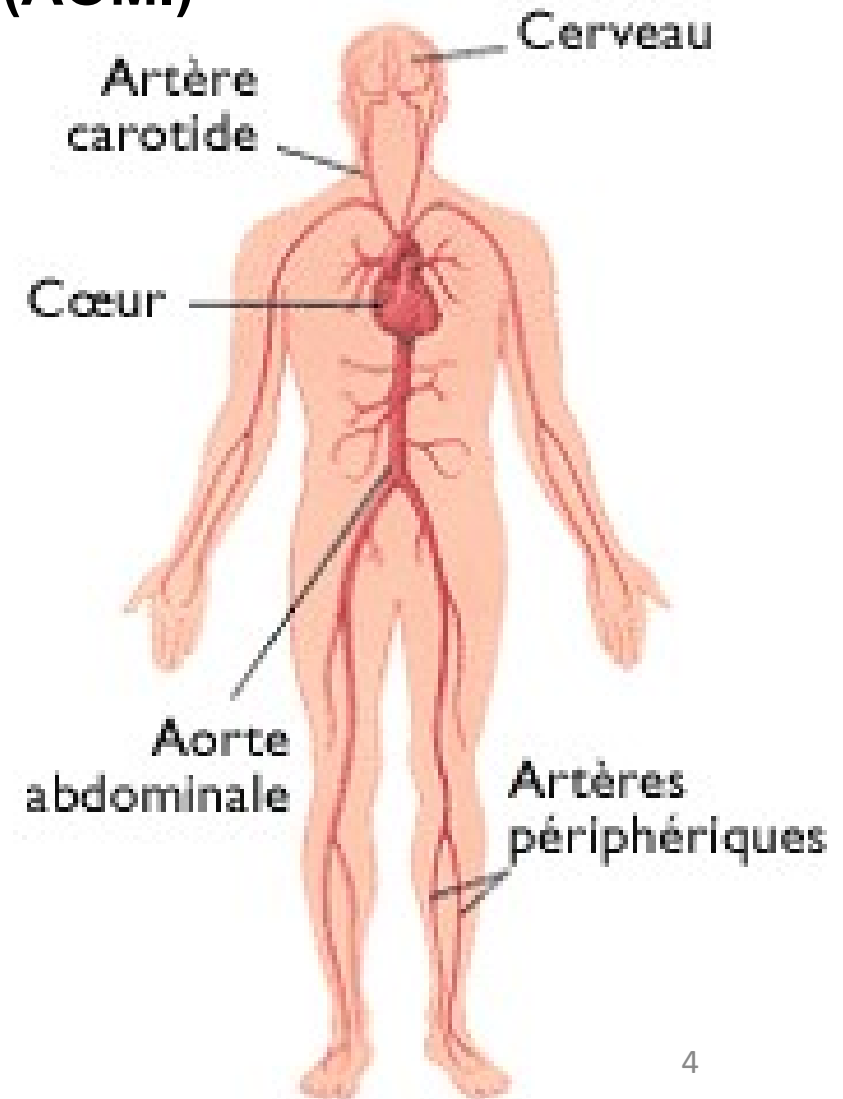
***La PLAQUE d'ATHEROSCLEROSE :***  
***constitution et évolution***

# Les maladies cardio-vasculaires (MCV)

Schématiquement, il s'agit :

- Du **cœur** avec l'infarctus du myocarde (IDM)
- Du **cerveau** avec l'accident vasculaire cérébral (AVC)
- Des artériopathies des **membres inférieurs** (AOMI)

Origine ??? **Athérosclérose +++**



# MCV : problème majeur de santé publique (1)

## Les maladies cardio-vasculaires (MCV) : quelques chiffres...

1<sup>ère</sup> cause de décès dans le monde.

1<sup>ère</sup> cause de décès en Europe...

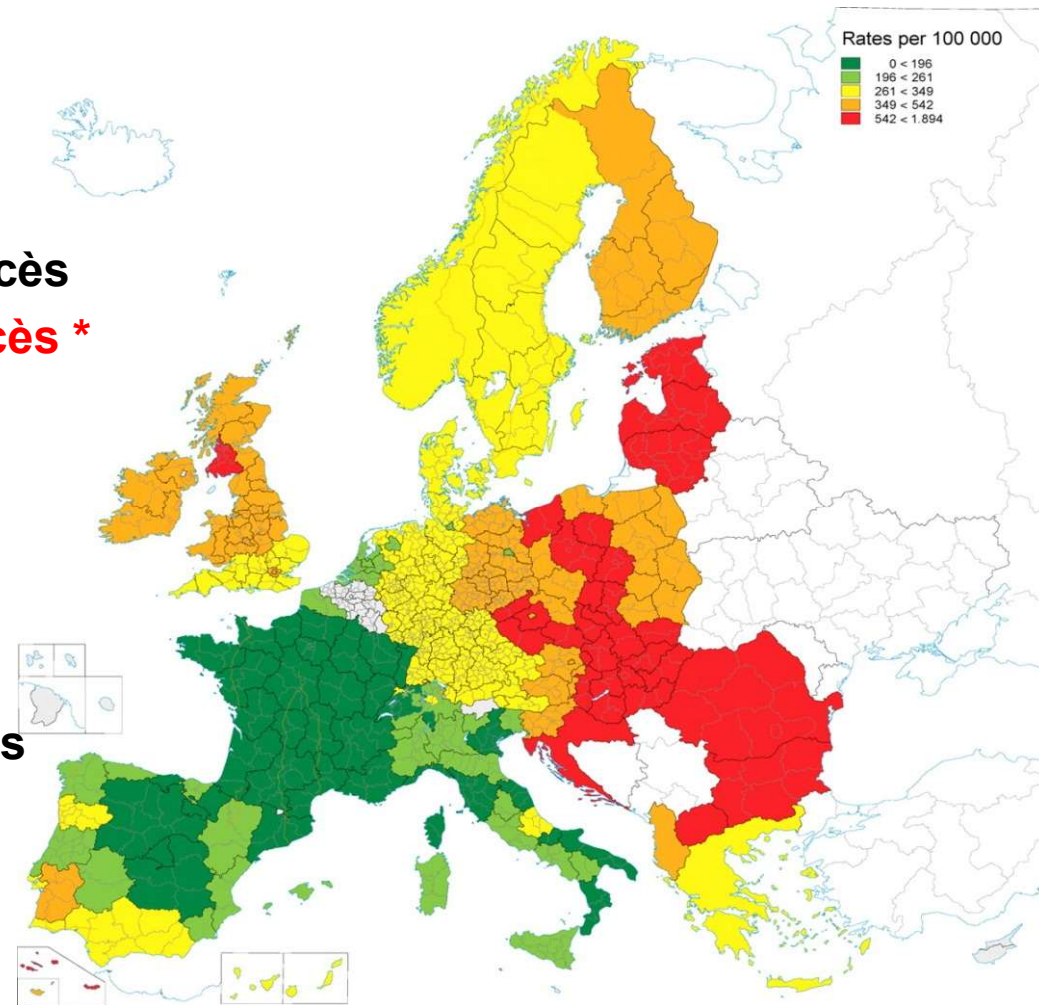
avec des disparités et un gradient N-E → S-O.

Sont désormais au **2<sup>ème</sup> rang** des causes de décès en **France** tous sexes confondus : **24% des décès \*** (H : 22,5%, F : 26%) ; **1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la Femme**

\* 29% : cancers, 47% : autres maladies (données parues en 2019)

grâce à :

- une prise en charge plus rapide des accidents aigus,
- une progression dans la prévention secondaire



[Müller-Nordhorn J. Eur.Heart J. 2008]

*Même message en 2021 :*

*23% cancers (150 000), 21% MCV (140 000) et 10% COVID (65 000) en 2021 (657 000 décès)*

## MCV : problème majeur de santé publique (2)

... les MCV sont une cause importante de **morbidité** : exemples :

- **IDM** : insuffisance cardiaque, troubles du rythme...
- **AVC** : 1<sup>er</sup> motif de handicap en France (hémipariés, trouble du langage etc...)

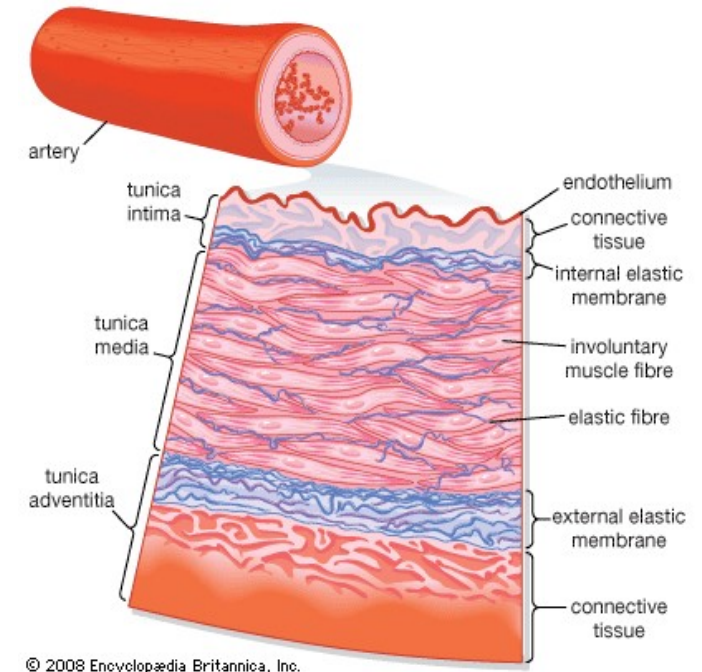
Donc mortalité + morbidité = problème de santé publique +++.

Et donc il faut :

- Savoir **définir** ce qu'est l'**athérosclérose**,
- Connaître les **principaux mécanismes** actuellement connus qui sont à l'origine de la **formation** d'une plaque d'athérosclérose et de son **évolution**

# L'athérosclérose : définition

**Athérome** = cœur lipidique  
+  
**Sclérose** = anneau fibreux } **Athérosclérose**



- Processus pathologique **complexe, multifactoriel**, d'évolution **lente et progressive**
- Résulte d'interactions entre paroi artérielle, environnement et facteurs génétiques.
- A l'origine de complications cliniques +++

**Définition de l'OMS** : « Association variable de remaniements de l'**intima** des **artères de gros et moyens calibres** consistant en une **accumulation focale de lipides**, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de **modifications de la media** »

# L'athérosclérose : vue d'ensemble

Age

20 ans

40 ans

Définition de l'OMS

Stade I

Stade II

Stade III

Stade IV

Stade V

Stade VI



Cellules  
spumeuses

Strie  
lipidique

Pré-  
athérome

Core  
lipidique

Plaque  
d'athérosclérose

Plaque  
compliquée

Réversible

Chape fibreuse

Accumulation de lipides intra- puis extracellulaires  
Formation du core lipidique

Fibrose  
autour du  
core lipidique

Rupture  
de plaque  
Thrombose

Sans symptôme

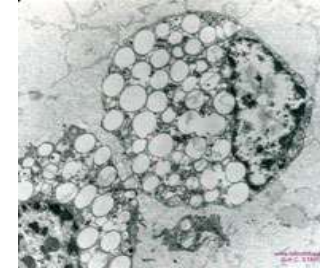
Avec ou sans symptômes



# L'athérosclérose : les différents stades (1)

## Stade I : cellules spumeuses

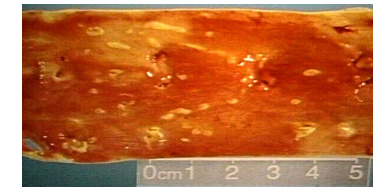
Présence dans l'intima de macrophages gorgés de cholestérol = cellules spumeuses (*foam cells*).



## Stade II : stries lipidiques

↑ du nombre de cellules spumeuses → petits amas visibles à l'œil nu : stries lipidiques

Stade réversible

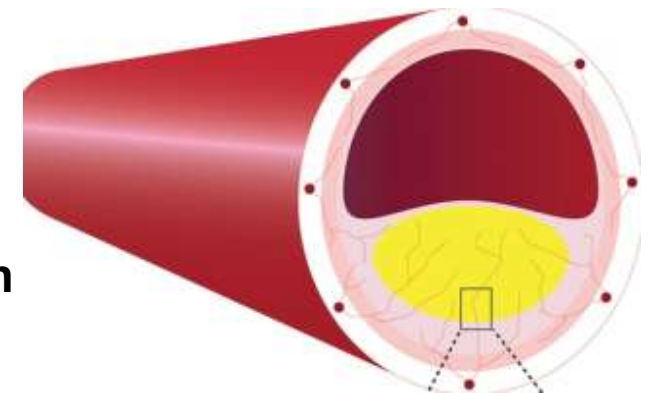


## Stade III : pré-athérome.

Cellules spumeuses + dépôts lipidiques extra-cellulaires (car ↑ des cellules spumeuses)

## Stade IV : athérome

Regroupement des lipides extra et intra-cellulaires : formation d'un cœur (ou noyau) lipidique : athérome ou plaque simple (pas encore de fibrose)

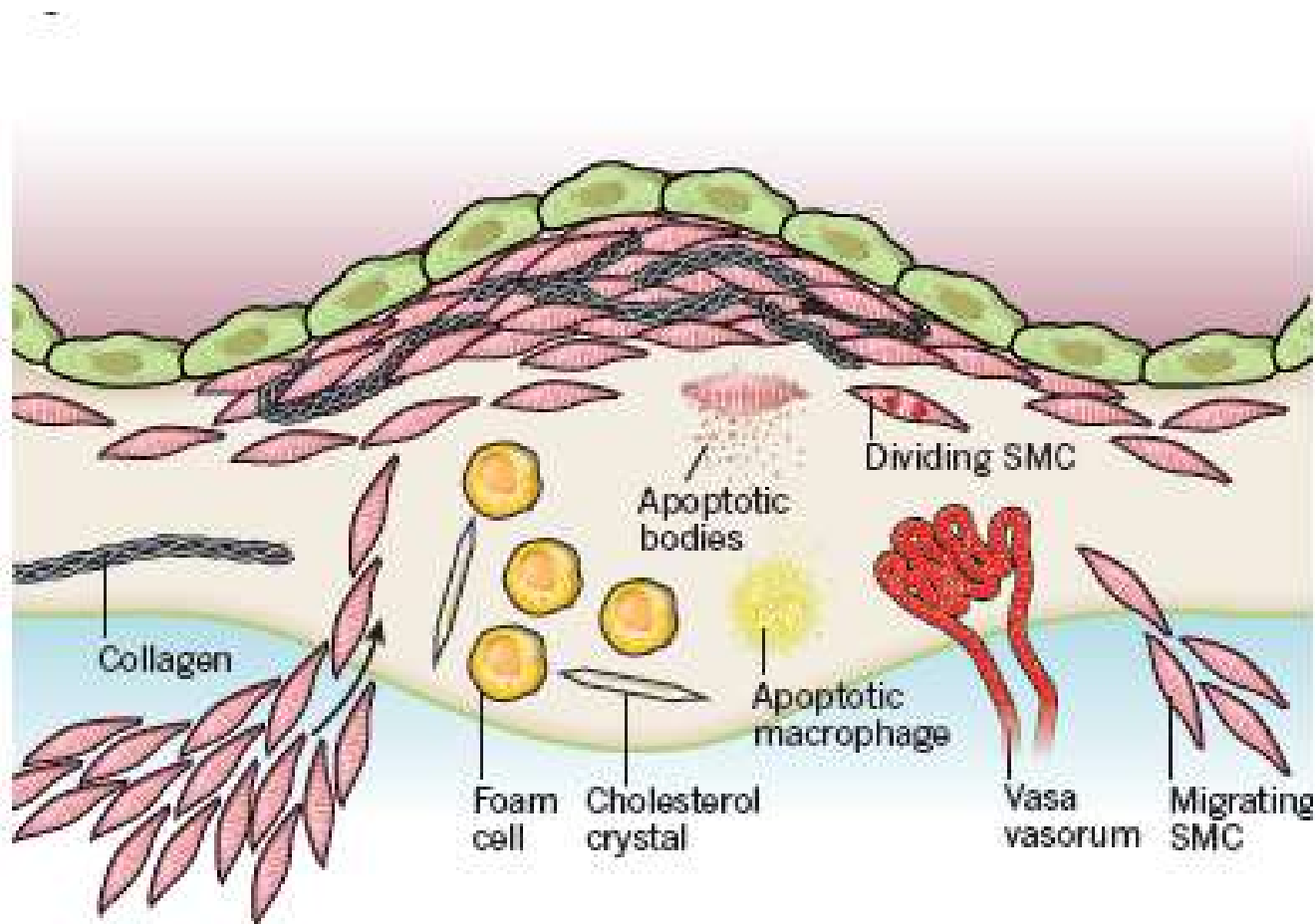


Athérome

## L'athérosclérose : les différents stades (2)

### Stade V : plaque d'athérosclérose mature

Formation de la chape fibreuse formée par les CML. La chape fibreuse recouvre le noyau lipidique et l'isole de la lumière artérielle. C'est le stade de la définition de l'OMS.

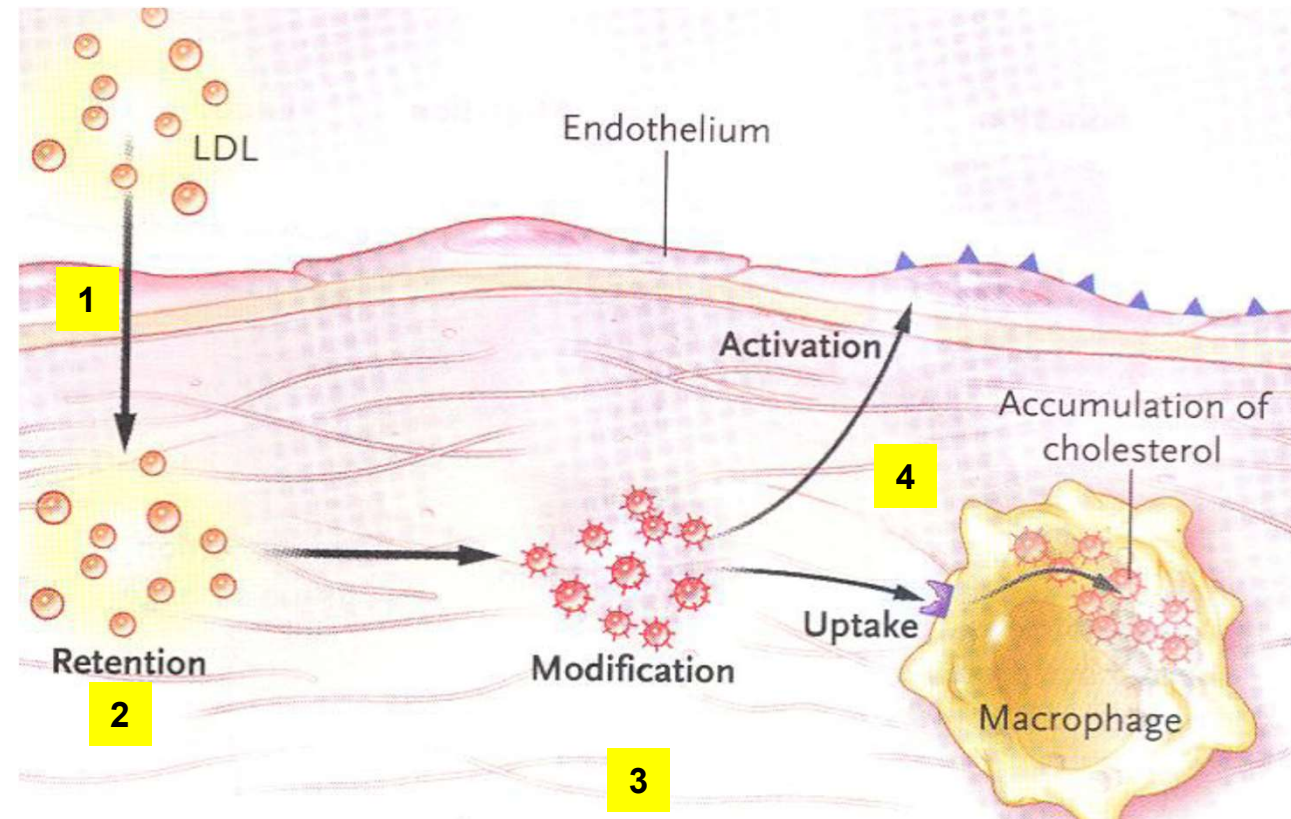


[Libby P. Nature 2011]

A partir de ce stade peuvent survenir les **accidents de rupture...**

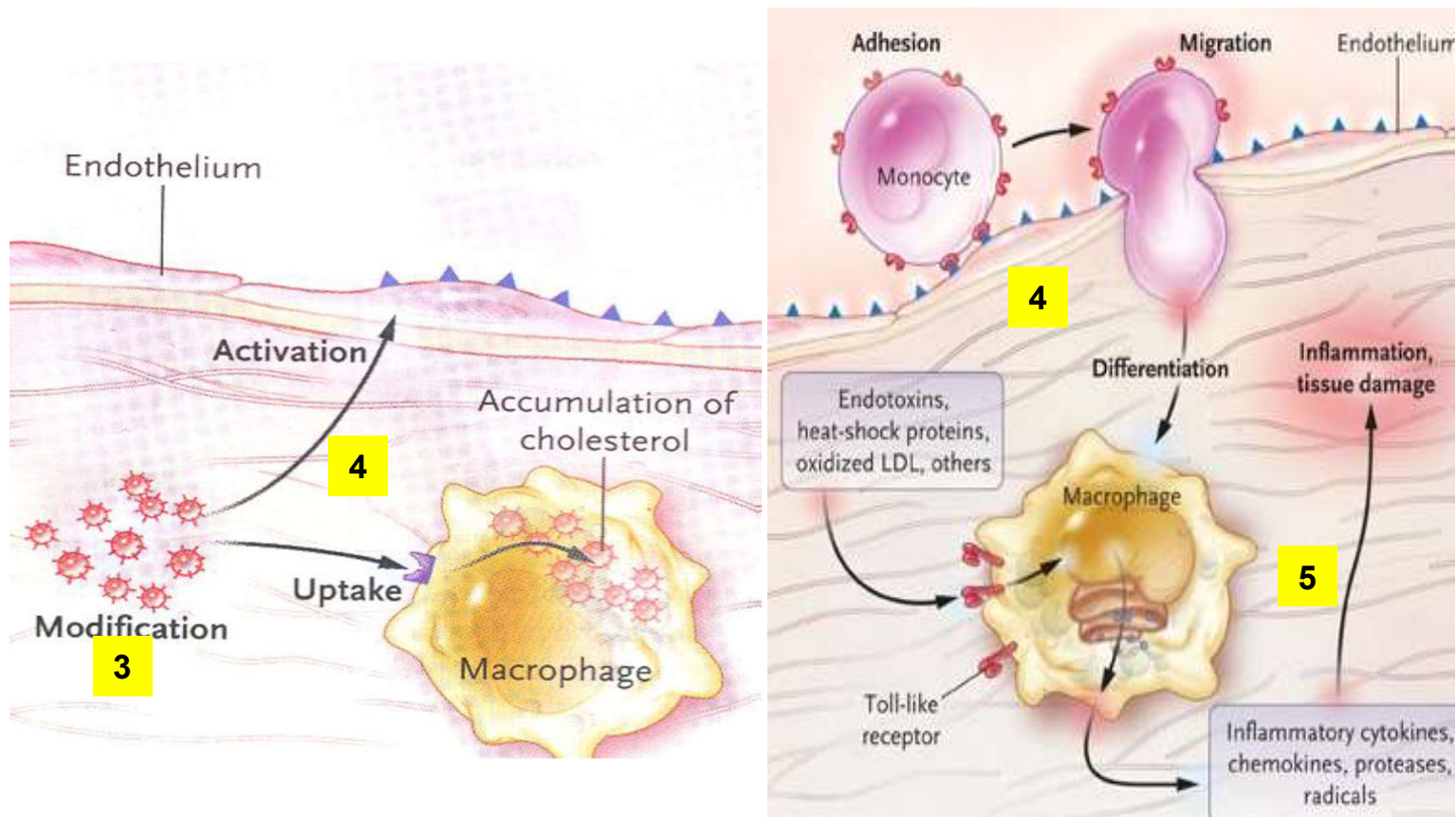
# Mécanisme de formation de la plaque

[Hansson et al, N Engl J Med 2005]



- 1) **Diffusion passive** des LDL au travers de l'endothélium (**transcytose**)
- 2) **Rétention** des LDL dans l'intima (rôle des protéoglycanes)
- 3) **Oxydation** (modification) des LDL génère des LDLox  
ERO produits par les CE, CML et macrophages

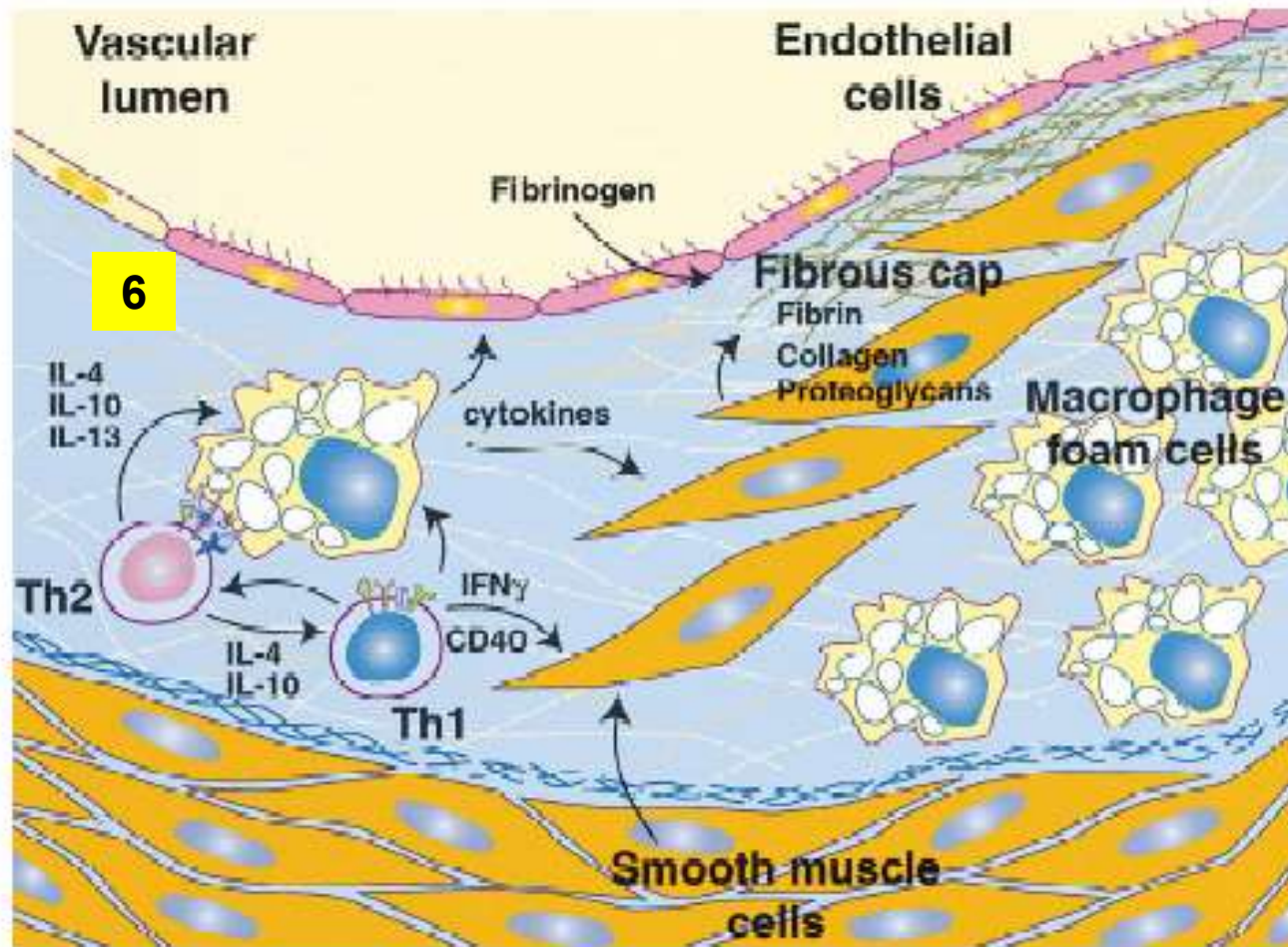
# Mécanisme de formation de la plaque (suite)



4) **Activation des CE**  $\Rightarrow$  expression de molécules d'adhésion à leur surface : **recrutement** de monocytes circulants  $\rightarrow$  **macrophages**  
**Capture des LDLox** par les M $\phi$ ges (récepteurs *scavengers*)  $\Rightarrow$  **cellules spumeuses**  
(rôle protecteur +++ des HDL et pré- $\beta$  HDL : efflux du cholestérol)

5) Production de **cytokines inflammatoires**  $\Rightarrow$  amplification et pérennisation de la réaction inflammatoire

## Mécanisme de formation de la plaque (suite et fin)



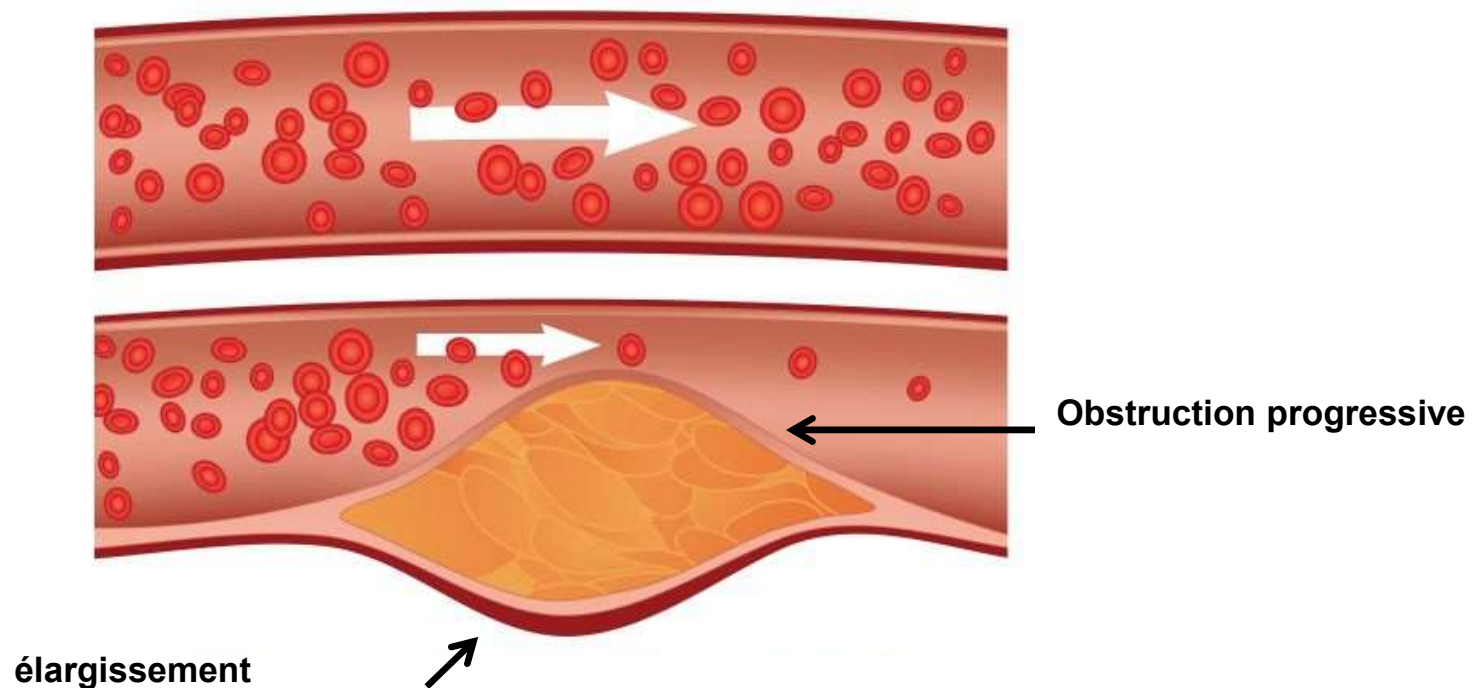
[Glass et al, Cell 2001]

- 6) Libération de facteurs de croissance  $\Rightarrow$  migration de CML de la media vers l'intima  
Prolifération des CML et **formation de la chape fibreuse**

# Devenir de la plaque...développement vers la sténose

## 7) Développement de la plaque

- Longtemps sans altérer le calibre vasculaire : remodelage artériel ou élargissement compensateur
  - Quand la masse intimale est  $> \approx 40\%$  → développement aux dépens de la lumière artérielle
- **obstruction progressive.**



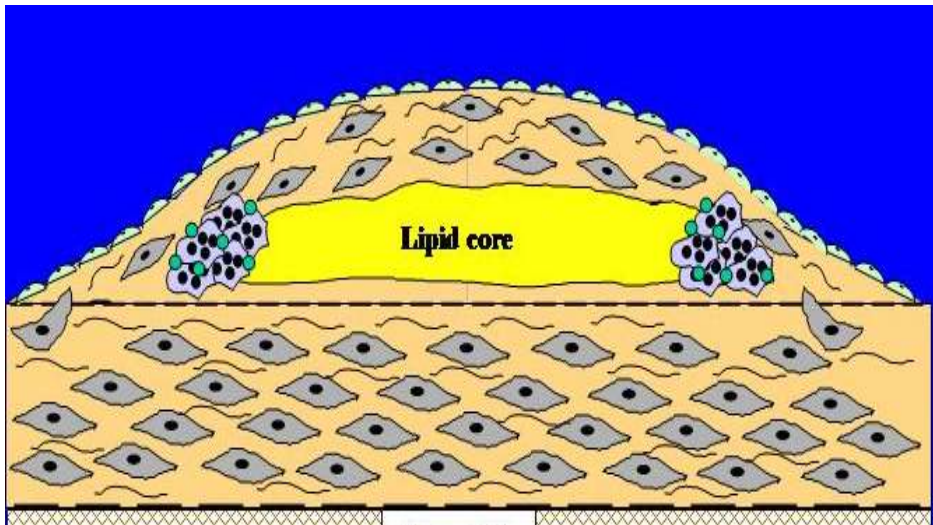
# Devenir de la plaque...vers l'instabilité

Sous l'influence de différents facteurs (hypertension, contraintes de cisaillement, composition de la plaque...) :

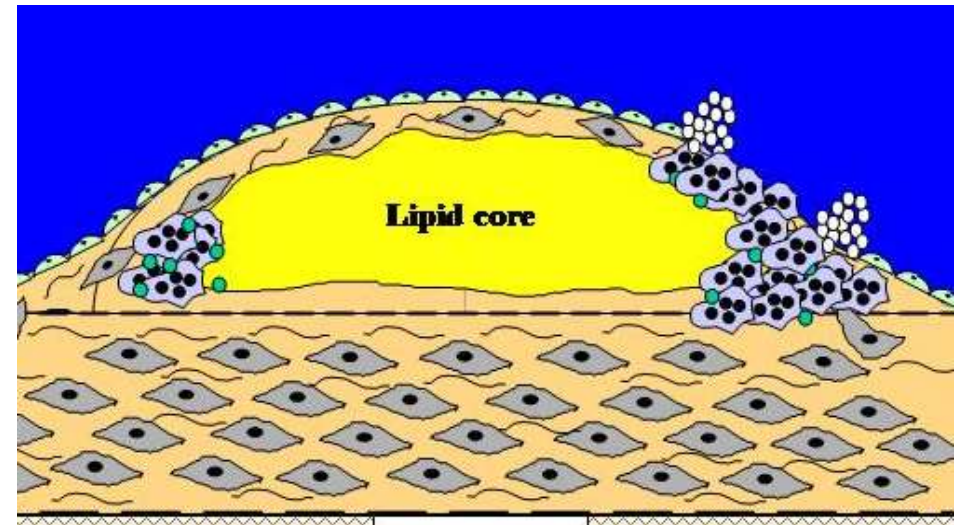
noyau lipidique important + chape fibreuse mince

=

plaque instable ou vulnérable



Plaque stable



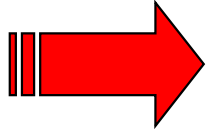
Plaque instable



***Macrophages, efflux du cholestérol  
et ABCA1***

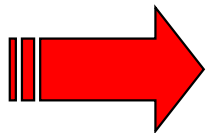


## Pourquoi s'intéresser aux macrophages et aux HDL ?



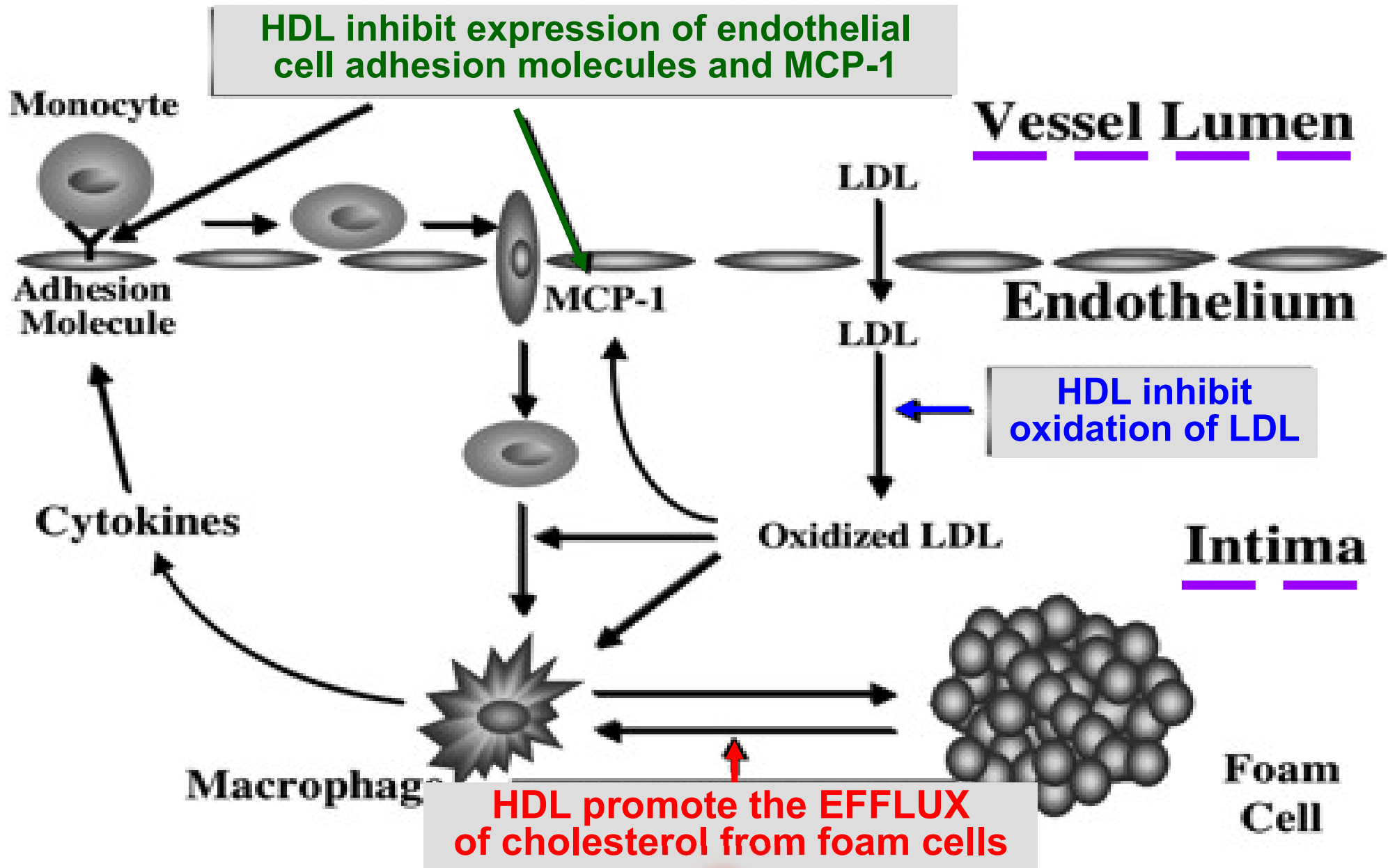
**MΦage : rôle CENTRAL dans la FORMATION et la PROGRESSION de la plaque d'athérome**

**Contribue notamment à la formation des « *foam cells* » : cellules spumeuses à l'origine des stries lipidiques observées au sein des lésions précoces**

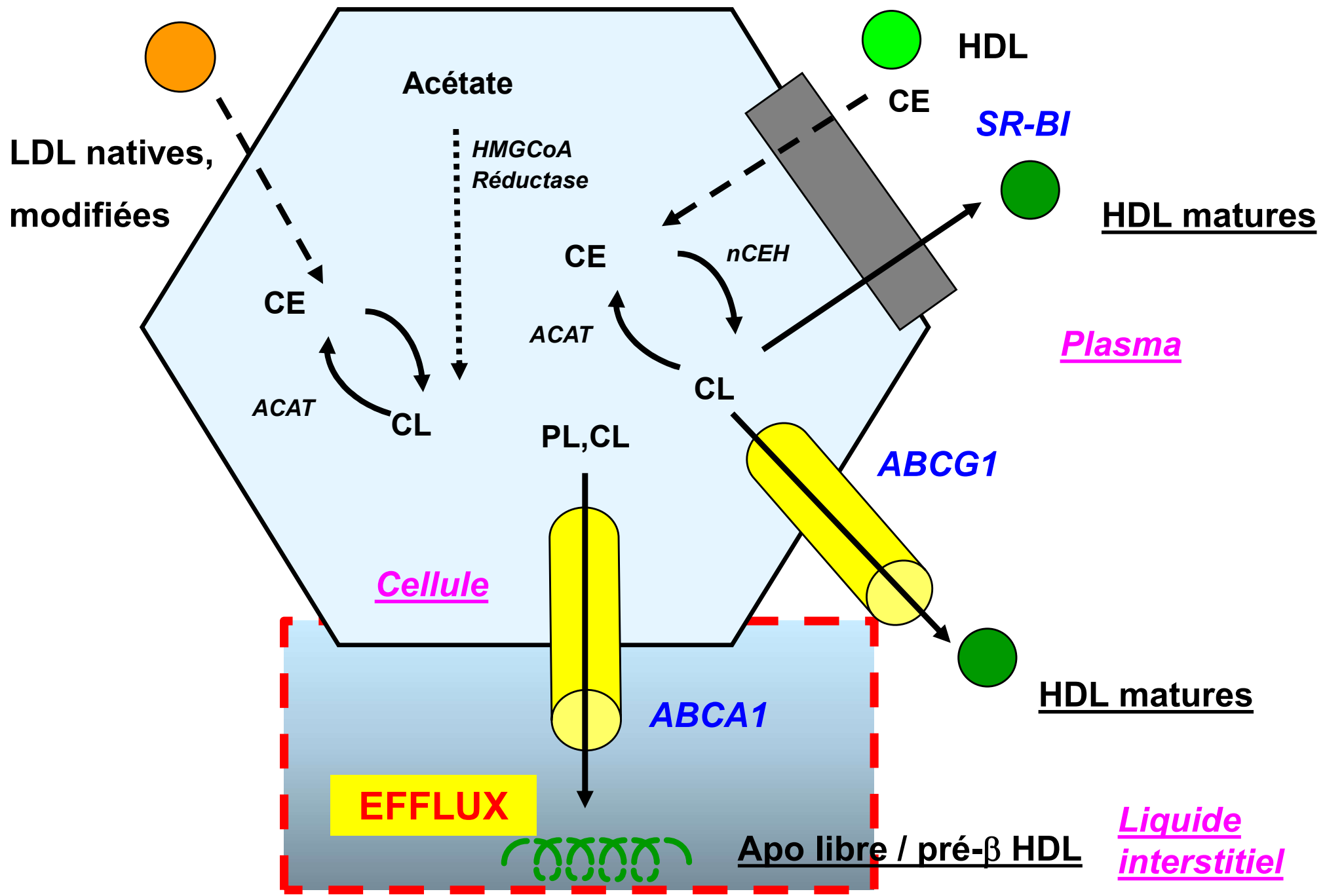


**HDL : ↗ l'épuration en cholestérol des *foam cells* : efflux du cholestérol ++++++**

# Rôle protecteur des HDL dans la formation des « foam cells »



# Efflux et homéostasie du cholestérol





***Cible thérapeutique n° 1 : Versant DONNEUR***

**↗ l'efflux en ↗ l'expression de l'ABCA1 :  
les agonistes PPARs (fibrates)**

## Comment ↗ l'expression de l'ABCA1 des macrophages ?

◆ *In vitro* : AMPc, oxystérols (réponse adaptée de la cellule à une surcharge en cholestérol)...

◆ *In vivo* chez la souris : surexpression de l'ABCA1 : ↘ lésions ;  
KO en ABCA1 : ↗ lésions

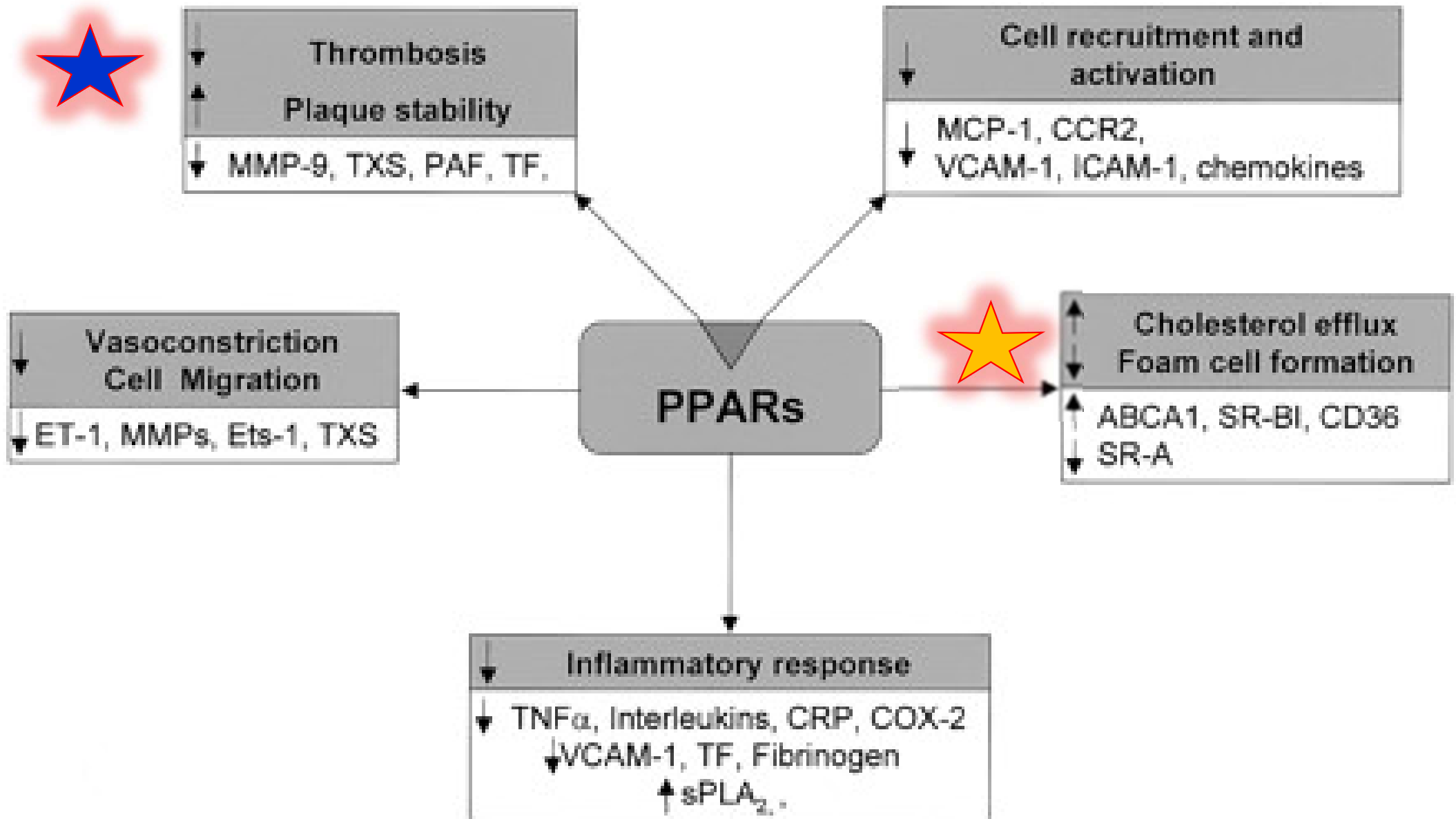
◆ *In vivo* chez l'Homme : agonistes PPARs

PPARs : *Peroxisome Proliferator Activated Receptor*

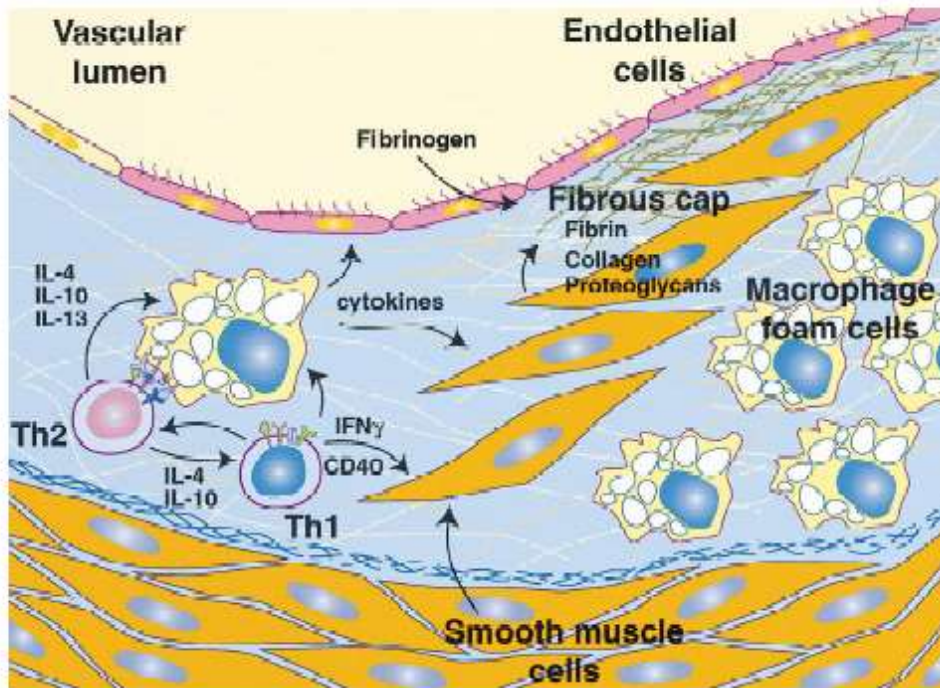
Facteurs nucléaires modulent la transcription de gènes impliqués notamment dans le métabolisme des lipides

Les agonistes PPAR $\alpha$  = fibrates

**Effets PLEIOTROPES des fibrates : ↗ l'efflux via l'ABCA1 mais ce n'est pas le seul effet anti-athéromateux !**

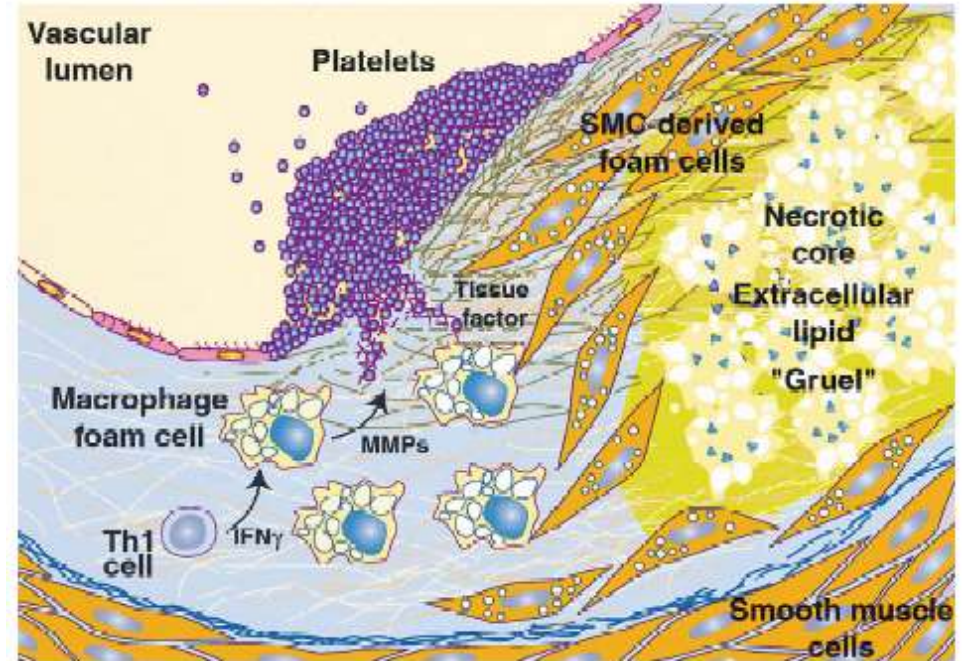


# Les fibrates stabiliseraient la plaque d'athérome *in vivo*



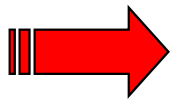
Lesion Progression

[Glass et al, Cell 2001]

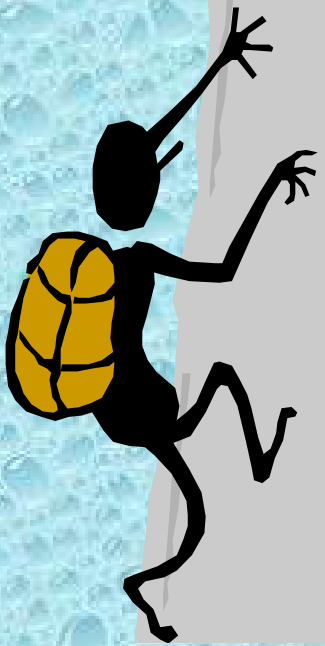


Plaque Rupture and Thrombosis

Matrice extracellulaire (fibres de collagènes) de la chape fibreuse : sa dégradation via les **métalloprotéinases** (MMP9 par ex) **DESTABILISE** la plaque et l'expose à la **RUPTURE**



La **↓** de sécrétion de MMP9 des MΦages induite par les agonistes des PPAR $\alpha$  pourrait avoir un rôle bénéfique en **STABILISANT** la plaque d'athérome constituée



***Cible thérapeutique n° 2 : Versant ACCEPTEUR***

**↗ l'efflux en ↗ les HDL ou l'apo A1  
dans la circulation sanguine**



## Arsenal thérapeutique existant déjà...et un exemple de développement futur : l'apo A1 Milano

- ◆ Fibrates (↗ la  $\Sigma$  d'apo A1, ↗ lipolyse des LRT) : ↗ [C-HDL]  $\approx$  10%
- ◆ Statines (différents mécanismes) : ↗ [C-HDL]  $\approx$  16%
- ◆ Glitazones (agonistes PPAR $\gamma$ ) (mécanismes ?) : ↗ [C-HDL]  $\approx$  10-20%  
Mais... toutes ont été retirées du marché en 2016 (toxicité hépatique et cardio-vasculaire) !
- ◆ Niacine (↗ expression de l'ABCA1, autre ?) : ↗ [C-HDL]  $\approx$  30-35%  
mais... effets indésirables assez nombreux

### EN DEVELOPPEMENT : peptides apo A1 mimétiques tel l'apo A1 Milano

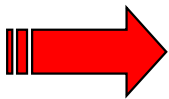
Bon accepteur de l'**efflux** du cholestérol (substitution en position 173 de l'Arg pour une Cys) ; ↘ de l'**oxydation** des LDL ; **anti-inflammatoire** car ↘ expression de molécules d'adhésion, ↘ recrutement de monocytes dans la paroi artérielle

# Peptides apo A1 mimétiques et modèles ANIMAUX

◆ Peptide 4-F administré *per os* à des souris ou des singes

◆ ↘ processus oxydatifs, HDL de profil anti-inflammatoire, ↗ formation pré-β HDL, ↗ efflux et ... ↘ ↘ ↘ lésions

◆ D'autres peptides sont en développement



**PROPRIETES protectrices/RCV : amélioration de l'efflux et anti-oxydante/anti-inflammatoire**

◆ **Composé complexe : Apo A1 Milano recombinaée-Phospholipides (ETC 216, Esperion Therapeutics, Ann Harbor, MI, USA) mime les propriétés des HDL naissantes**

◆ **Souris et lapins : ↘↘↘ lésions (dans les 48 heures suivent l'injection IV)**

## Apo A1 Milano/PL : actif chez l'HOMME (phase 2)

◆ Perfusions répétées chaque semaine pendant 5 semaines, « traitement » instauré dans les 2 semaines qui suivent un événement coronaire aigu :

↘↘↘ lésions [Nissen et al, JAMA 2003]

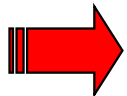
◆ Serait attribuable à une ↗ de l'efflux ET aux actions anti-inflammatoires

◆ Plus grand nombre de sujets, 4 perfusions par semaine pendant 4 semaines :

↔ taille des lésions [Waksman et al, J Am Coll Cardiol 2010]

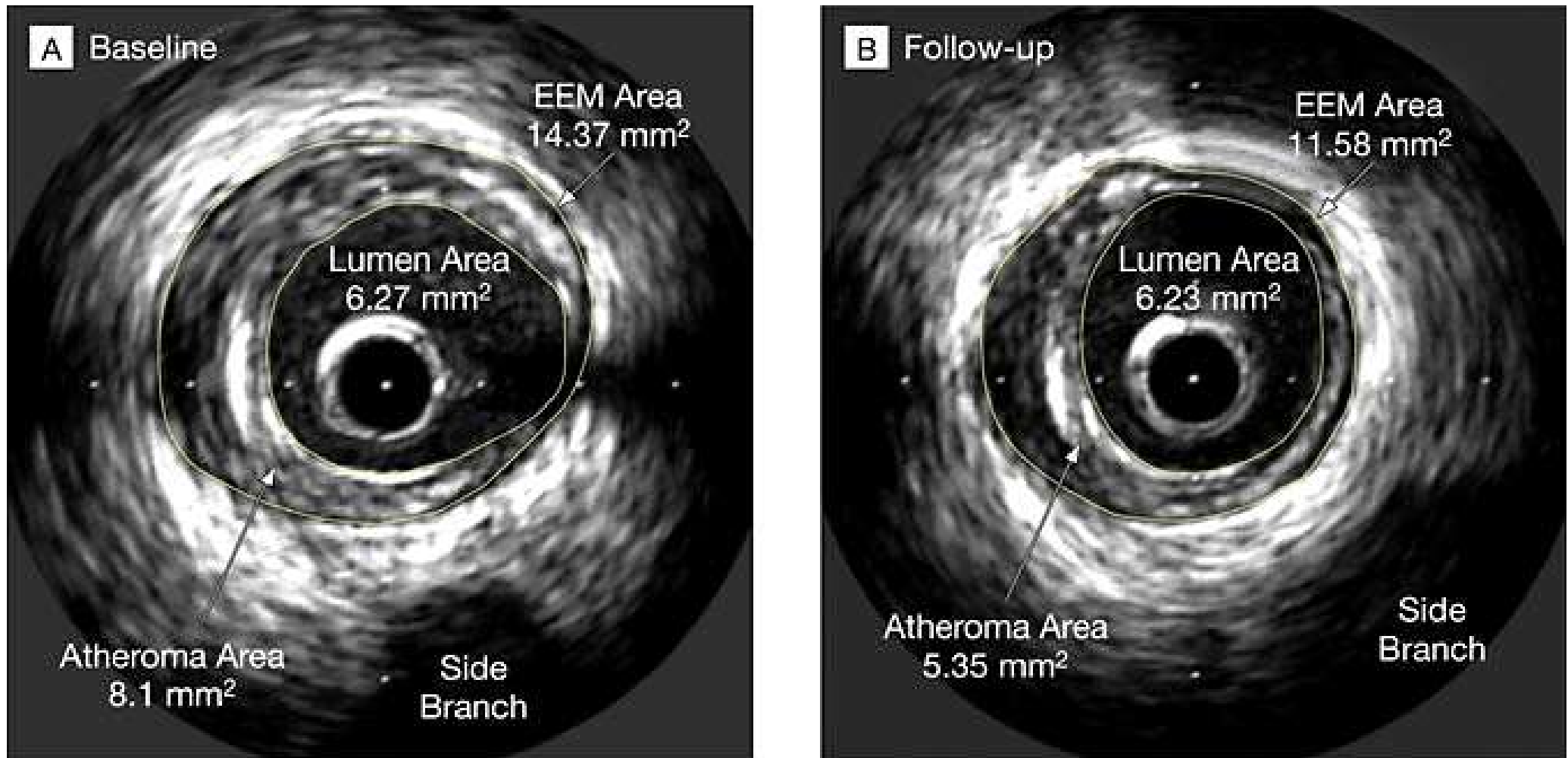
MAIS amélioration de différents index caractérisant la plaque

◆ Etudes cliniques en cours à suivre...



1ère fois : chez l'HOMME, une « HDL-THERAPIE » réduit la charge athéromateuse et/ou stabilise la plaque

## Apo A1 Milano/PL : actif chez l'HOMME (phase 2) (suite)



**Figure 4. Example of Atheroma Regression in a Patient Who Received High-Dose ETC-216**  
The atheroma area decreased from 8.1 to 5.35 mm<sup>2</sup> with virtually no change in the lumen area. EEM indicates external elastic membrane.

# D'autres peptides mimant l'Apo A1 (injectables) sont en cours de développement (1)

◆ **CSL 111 et CSL 112 : Apo A1 recombinée-Phospholipides (CSL Behring, King Of Prussia, Philadelphia, PA, USA) mime les propriétés des HDL naissantes**

◆ **Injection IV : semble prometteur chez l'Homme (CSL 111) ou chez l'animal (CSL 112) [Diditchenko et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013]**

[J Am Heart Assoc.](#) 2015 Aug; 4(8): e002171.

PMCID: [PMC4599471](#)

Published online 2015 Aug 24. doi: [10.1161/JAHA.115.002171](#)

PMID: [26307570](#)

## Infusion of Reconstituted High-Density Lipoprotein, CSL112, in Patients With Atherosclerosis: Safety and Pharmacokinetic Results From a Phase 2a Randomized Clinical Trial

[Pierluigi Tricoci, MD, PhD,<sup>1</sup>](#) [Denise M D'Andrea, MD,<sup>2</sup>](#) [Paul A Gurbel, MD,<sup>3</sup>](#) [Zhenling Yao, MD, PhD,<sup>2</sup>](#) [Marina Cuchel, MD, PhD,<sup>4</sup>](#) [Brion Winston, MD, MPH,<sup>5</sup>](#) [Robert Schott, MD, MPH,<sup>6</sup>](#) [Robert Weiss, MD,<sup>7</sup>](#) [Michael A Blazing, MD,<sup>1</sup>](#) [Louis Cannon, MD,<sup>8</sup>](#) [Alison Bailey, MD,<sup>9</sup>](#) [Dominick J Angiolillo, MD, PhD,<sup>10</sup>](#) [Andreas Gille, MD, PhD,<sup>11</sup>](#) [Charles L Shear, DrPH,<sup>2</sup>](#) [Samuel D Wright, PhD,<sup>2</sup>](#) and [John H Alexander, MD, MHS<sup>1</sup>](#)

CSL112 infusion was well tolerated in patients with stable atherosclerotic disease. CSL112 immediately raised apoA-I levels and caused a rapid and marked increase in the capacity of serum to efflux cholesterol. This potential novel approach for the treatment of atherosclerosis warrants further investigation.

## D'autres peptides mimant l'Apo A1 (injectables) sont en cours de développement (2)

◆ **Le CSL112 est à présent en phase 3 (AEGIS-II study)**

◆ **Autre essai teste la capacité d'efflux promue par le sérum**

› Clin Transl Sci. 2022 Aug 7. doi: 10.1111/cts.13361. Online ahead of print.

### Effect of CSL112 (apolipoprotein A-I [human]) on cholesterol efflux capacity in Japanese subjects: Findings from a phase I study and a cross-study comparison

Bo Zheng<sup>1</sup>, Shinya Goto<sup>2</sup>, Regina Clementi<sup>1</sup>, John Feaster<sup>1</sup>, Danielle Duffy<sup>1</sup>, Penelope Dalitz<sup>3</sup>, Jolanta Airey<sup>3</sup>, Serge Korjian<sup>4</sup>, Michael A Tortorici<sup>1</sup>, John Roberts<sup>1</sup>, C Michael Gibson<sup>5</sup>

CSL112 (apolipoprotein A-I [apoA-I, human]) is a novel drug in development to reduce the risk of recurrent cardiovascular events following acute myocardial infarction by increasing cholesterol efflux capacity (CEC)...

This phase I study aimed to compare the pharmacokinetics (PKs), pharmacodynamics (PDs), and safety of CSL112 in Japanese and White subjects. A total of 34 Japanese subjects were randomized to receive a single infusion of CSL112 (2, 4, or 6 g) or placebo and 18 White subjects were randomized to receive a single dose of 6 g CSL112 or placebo...

**This study suggests CSL112 acutely enhances CEC and is well-tolerated with no differences between Japanese and White subjects.**

# Une « drug » administrée per os en plein essor : le Rvx 208 (apabetalone) dans des modèles animaux

- ◆ Rvx 208 (apabetalone): quinazoline administrée per os, découverte en 2010 par Resverlogix (Calgary, Canada et San Francisco, CA, USA) ➔ la transcription de l'Apo A1 dans les Hep G2 [Bailey et al, J Am Coll Cardiol 2010]

*Apabetalone (RVX-208) is a small molecule inhibitor of bromodomain and extra-terminal (BET) proteins—histone acetylation readers that drive pro-inflammatory and pro-atherosclerotic gene transcription*

- ◆ Singes : ➔ l'apo A1 de 60% et ➔ le C-HDL de 97% ; ➔ l'efflux via l'ABCA1, l'ABCG1 et le SRB1 car ➔ pré-β HDL et ➔ HDL matures [Bailey et al, J Am Coll Cardiol 2010]

- ◆ Souris : ➔ lésions de 39% et ➔ cytokines pro-inflammatoires (pas de variation du profil lipidique) [Jahagirdar et al, Atherosclerosis 2014]



# Une « drug » administrée per os en plein essor : le Rvx 208 chez l'Homme

◆ Homme : ↘ inflammation induite par des cytokines [Wasiak et al, Clin Epigenetics 2020],

↘ l'activation des monocytes induite par l'IFN $\gamma$  chez des sujets DT2-CVD+

◆ Utilisé dans la COVID ! [Mills et al, 2021 Cells]

BET inhibition blocks inflammation-induced cardiac dysfunction and SARS-CoV-2 infection.

◆ E ssai randomisé multicentrique de phase IIb, 12 semaines, 299 sujets traités par statines reçoivent le placebo ou le Rvx 208 à 50,100 ou 150 mg) :

↗ l'apo A1 de 5,6% et ↗ le C- HDL de 8,3% ;

↗ des larges HDL de 11,1 à 21,1% [Nicholls et al, J Am Coll Cardiol 2011]

◆ Bénéfice cardio-vasculaire chez des patients atteints de maladie rénale et de DT2

[Kalantar-Zadeh et al, Clin J Am Soc Nephrol 2021]

**Conclusions:** Apabetalone may reduce the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with CKD and type 2 diabetes who have a high burden of cardiovascular disease.

◆ Bénéfice cardio-vasculaire chez des patients atteints de DT2, syndrome coronarien et fibrose hépatique [Toth et al, Am J Prev Cardiol 2022]

Amongst patients with T2DM, recent ACS, and a moderate-to-high likelihood of advanced liver fibrosis, apabetalone was associated with a significantly lower rate of ischemic major adverse cardiovascular events and hospitalization for heart failure and attenuated the increase in hepatic fibrosis score over time.