

# CARDIOLOGIE

## Conférences Scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, ST. MICHAEL'S HOSPITAL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

## Le rôle de l'inflammation et de l'infection dans les maladies cardiaques athéroscléreuses

PHILIP JONG, M.D. et JUAN CARLOS MONGE, M.D.

Il existe de nombreuses données indiquant que l'inflammation et l'infection jouent un rôle dans l'apparition et la progression des maladies cardiaques athéroscléreuses. De nombreux mécanismes ont également été proposés pour expliquer comment l'inflammation et l'infection peuvent favoriser l'athérosclérose. Malgré des essais sur le terrain prometteurs sur l'usage d'agents anti-inflammatoires et d'antibiotiques dans la prévention de la coronaropathie, il est nécessaire d'effectuer un plus grand nombre d'études pour pouvoir appliquer ces connaissances de façon générale à la pratique clinique.

### Introduction

Les nombreuses données accumulées au cours des dix dernières années suggèrent que l'inflammation et l'infection jouent un rôle dans la maladie cardiaque athéroscléreuse. Des études expérimentales et cliniques ont démontré que l'inflammation et l'infection chroniques peuvent représenter des facteurs de risque de cardiopathie ischémique indépendants des risques cardiaques traditionnels<sup>1</sup>. En outre, l'inflammation chronique a été mise en cause dans la progression de l'athérosclérose coronarienne, et l'infection par certains pathogènes pourrait amorcer ou maintenir ce processus inflammatoire.

Dans notre analyse, nous examinons brièvement les données à l'appui du rôle de l'inflammation et de l'infection chroniques dans la coronaropathie, les mécanismes proposés favorisant la progression de l'athérosclérose et les résultats des essais sur le terrain en vue d'enrayer cette inflammation ou infection.

### L'inflammation et la coronaropathie

Bien qu'une inflammation ait été documentée dans des études de pathologie menées auprès de patients présentant un infarctus du myocarde (IM) aigu<sup>2</sup>, ce n'est que récemment que l'on a découvert la présence d'une inflammation locale et générale chez les patients atteints de coronaropathie stable ou instable. De nombreuses études ont démontré que l'inflammation locale fait partie intégrante de l'apparition de lésions à la suite du processus ischémie myocardique-infarctus-reperfusion et que le degré d'inflammation présente une corrélation élevée avec la gravité de la lésion. On a constaté la présence de nombreux marqueurs inflammatoires - tels que l'élévation de la leukotriène B<sub>4</sub><sup>3</sup>, l'augmentation de l'activité de l'élastase des neutrophiles<sup>4</sup>, l'augmentation des taux circulants de molécules d'adhésion intercellulaires<sup>5</sup>, l'augmentation de la sécrétion de TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$  par les cellules mononucléaires associée à la production de superoxyde par les neutrophiles<sup>6</sup> et l'expression des antigènes à activation tardive par les cellules T $\gamma$  - chez les patients présentant diverses manifestations de la coronaropathie (tableau 1).

Les syndromes coronariens aigus peuvent être annoncés par une exacerbation aiguë de l'inflammation chronique, qui altère l'intégrité des tissus artériels locaux au site de la rupture de la plaque et entraîne une thrombose locale et une réduction aiguë du flux coronarien. Ainsi, la réponse inflammatoire au site de la lésion pourrait être un facteur beaucoup plus déterminant du pronostic clinique que le degré de sténose coronarienne sous-jacent<sup>8</sup>. Ce phénomène pourrait expliquer pourquoi les IM

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, M.D.  
Luigi Casella, M.D.  
Robert J. Chisholm, M.D.  
Paul Dorian, M.D.  
David Fitchett, M.D.  
Michael R. Freeman, M.D.  
Shaun Goodman, M.D.  
Anthony F. Graham, M.D.  
Robert J. Howard, M.D.  
Stuart J. Hutchison, M.D.  
Anatoly Langer, M.D. (rédacteur)  
Gordon W. Moe, M.D.  
Juan Carlos Monge, M.D.  
David Newman, M.D.  
Trevor I. Robinson, M.D.  
Duncan J. Stewart, M.D. (chef)  
Bradley H. Strauss, M.D.  
Kenneth R. Watson, M.D.

St. Michael's Hospital  
30 Bond St.,  
Suite 9-004, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.

**S M H**  
ST. MICHAEL'S HOSPITAL



surviennent souvent à la suite d'une occlusion aiguë au niveau des lésions coronariennes qui ne sont pas extrêmement sténosées<sup>9</sup>.

La première étude clinique de grande échelle indiquant un lien entre l'inflammation générale et la coronaropathie a été publiée en 1994. Dans cette étude prospective chez des patients présentant une angine instable, une angine stable chronique et un IM, Liuzzo et ses collaborateurs ont constaté que le taux de deux substances réactives présentes à la phase aiguë (protéine C-réactive et protéine amyloïde A sérique) était plus fréquemment élevé chez les patients présentant une angine instable ou un IM que chez les patients ne présentant qu'une angine stable. En outre, chez les patients hospitalisés en raison d'un IM, des taux élevés de substances réactives présentes à la phase aiguë étaient associés à une fréquence plus élevée d'épisodes ischémiques post-infarctus et à un résultat médiocre en ce qui concerne les paramètres coronariens combinés de la récurrence d'infarctus, du décès et du besoin d'une revascularisation en urgence.

En outre, dans une étude cas-témoins à laquelle les sujets de la Physicians' Health Study ont participé, Ridker et ses collaborateurs ont signalé que la concentration plasmatique de la protéine C-réactive était un facteur important permettant de prédire un infarctus du myocarde futur qui était indépendant du tabagisme, du profil lipidique ou d'autres facteurs de risque<sup>11</sup>. On a également constaté une relation dose-réponse telle que les hommes se situant dans le quartile du taux de protéines C-réactives le plus élevé présentaient trois fois plus de risques d'événements cardiaques indésirables que les hommes se situant dans le quartile le plus faible. Ces études suggèrent que l'athérosclérose coronarienne peut être

étroitement associée à une inflammation et que la gravité de la maladie peut se refléter par une augmentation de la réponse inflammatoire.

## L'infection et la coronaropathie

L'existence d'un lien entre l'infection et l'apparition de l'athérosclérose a été suggéré pour la première fois il y a 80 ans<sup>12</sup>, mais ce n'est que récemment que cette question a été à nouveau débattue. Plusieurs agents infectieux ont été mis en cause dans l'athérosclérose, notamment *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, le virus de l'herpes simplex et le cytomégalo-virus<sup>13</sup>. L'association la plus forte semble être entre *Chlamydia* et la coronaropathie.

Saikku et ses collaborateurs ont fourni en 1988 la première preuve sérologique et épidémiologique de l'existence d'un lien entre l'infection à *C. pneumoniae* et la coronaropathie chronique et l'IM aigu<sup>14</sup>. Ils ont démontré que comparativement à des témoins appariés, les patients présentant une coronaropathie stable ou un IM aigu avaient des taux élevés d'anticorps contre *Chlamydia* (IgC 1:128 et IgA 1:32) significativement plus fréquemment.

Une étude cas-témoins séparée menée auprès de patients initialement recrutés dans la Helsinki Heart Study a démontré que les patients présentant des taux élevés d'anticorps contre *Chlamydia* présentaient un risque de deux à trois fois plus élevé d'apparition d'événements cardiaques importants (IM mortel et non mortel et mort cardiaque subite). Les résultats sont indépendants de l'âge et des antécédents d'hypertension et de tabagisme<sup>15</sup>.

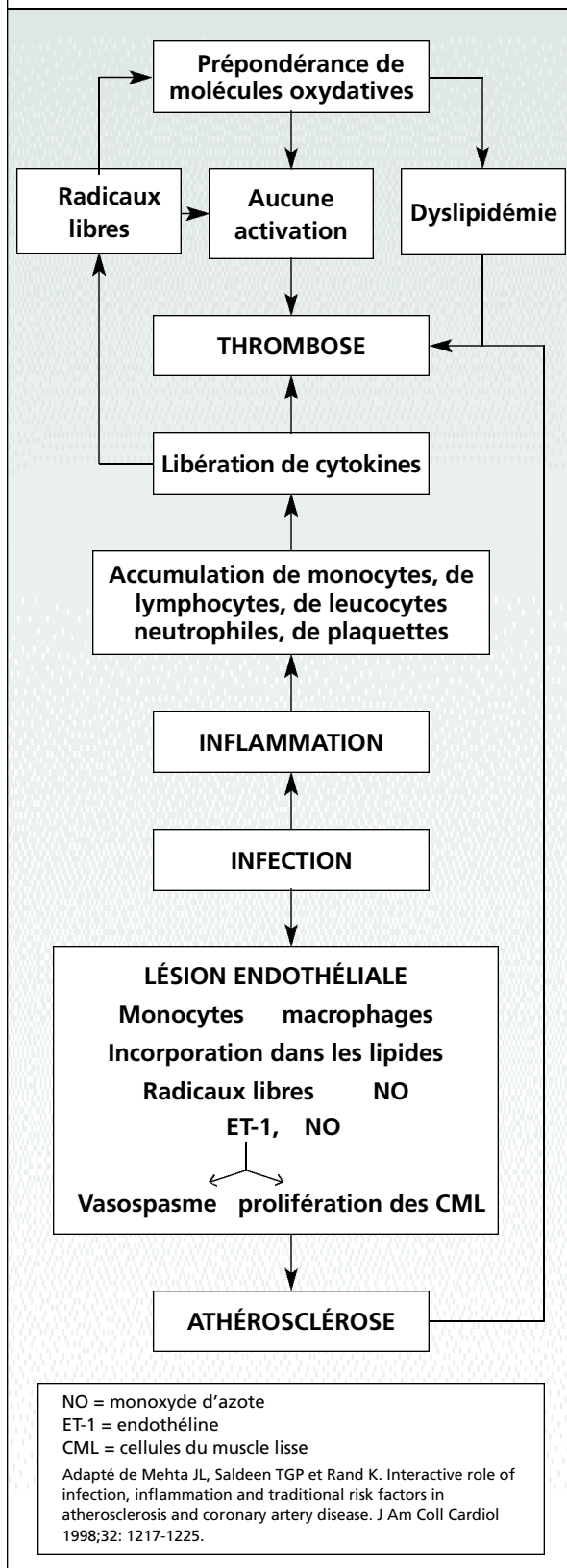
Bien que susceptible de biais d'orientation et de sélection, une autre étude cas-témoins menée auprès de patients orientés aux fins d'une angiographie coronarienne diagnostique a permis de constater que la présence d'anticorps contre *Chlamydia* était associée à une coronaropathie importante – association indépendante de divers facteurs de risque cardiaques et non cardiaques<sup>16</sup>. Ces études appuient l'existence d'un lien épidémiologique entre les antécédents d'infection à *Chlamydia* et la coronaropathie.

D'autres données concluantes proviennent d'études qui démontrent la présence de *C. pneumoniae* dans des prélèvements autopsiques athérocoronariens et dans des échantillons prélevés durant une revascularisation. Dans la plus grande étude, on a constaté que l'agent pathogène était présent plus fréquemment dans les tissus athéroscléreux que dans les tissus témoins et cette présence ne pouvait être expliquée par les facteurs de risque cardiaques traditionnels<sup>17</sup>. De même, des études de prélèvements autopsiques ont également permis de constater la présence de *Chlamydia* dans des athéromes coronariens chez des adultes<sup>18</sup>. Le *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group a

**Tableau 1 : Marqueurs inflammatoires chez les patients présentant diverses manifestations de coronaropathie**

- Augmentation du taux de leucotriène B4
- Augmentation de l'activité de l'élastase neutrophile
- Augmentation des taux circulants de molécule d'adhésion intercellulaire
- Augmentation de la sécrétion de TNF-α et IFN-γ par les cellules mononucléaires accompagnée de la production de superoxyde par les neutrophiles
- Expression d'antigènes à activation tardive par les cellules T

**Figure 1:** Mécanismes proposés dans la pathogénèse de l'athérosclérose due à l'inflammation et à l'infection



isolé *Chlamydia* dans des cultures de tissus provenant de plaques athéromateuses chez un patient atteint de coronaropathie<sup>19</sup>.

Dans l'ensemble, ces études appuient l'hypothèse d'une association entre l'infection à *Chlamydia* et l'athérosclérose coronarienne.

### La pathogénèse de l'athérosclérose due à l'inflammation et à l'infection

Bien que de nombreux mécanismes aient été proposés pour expliquer le rôle de l'inflammation et de l'infection dans la pathogénèse de l'athérosclérose, aucune théorie ne prédomine (figure 1). L'un des mécanismes possibles est le suivant :

- Une infection aiguë et chronique, telle que celle causée par *Chlamydia*, entraîne la sécrétion de divers cytokines inflammatoires<sup>20</sup>.
- Ces cytokines entraînent une réponse inflammatoire de l'hôte. Les plaquettes activées et les leucocytes mononucléaires et polymorphonucléaires s'accumulent et davantage de cytokines sont libérées. En particulier, les monocytes activés et les lymphocytes T libèrent le TNF- $\alpha$ , le facteur stimulant la prolifération des macrophages, la protéine-1 chimiotactique pour les macrophages et divers activateurs des réactions en cascade dans la coagulation sanguine<sup>21</sup>.
- Cette inflammation cause ensuite une destruction tissulaire locale et altère l'intégrité endothéliale<sup>8</sup>.
- La lésion endothéliale (due à l'infection ou à l'inflammation) entraîne une cascade de troubles fonctionnels intercellulaires et extracellulaires qui favorisent l'athérosclérose et la thrombose. Ces anomalies fonctionnelles peuvent comprendre l'augmentation du dépôt de monocytes chargés de lipides ou de macrophages, l'augmentation de la sécrétion de l'endothéline, la réduction de la formation et de l'activité du monoxyde d'azote, l'apparition d'un vasospasme focal, la production de radicaux libres, la prolifération des cellules du muscle lisse et divers autres troubles métaboliques<sup>1</sup>.

Il est donc raisonnable d'affirmer que l'inflammation et l'infection peuvent jouer un rôle dans la genèse et dans la progression de l'athérosclérose.

### Essais à l'aide d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques

Plusieurs études prometteuses ont examiné l'utilisation d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques dans la prévention des maladies des artères coronariennes. Dans la Physicians Health Study, l'usage de l'AAS (acide acétylsalicylique) a été associé à une réduction importante (55,7 %) du risque d'IM parmi les hommes présentant la concentration initiale la plus élevée de protéines C-réactives plasmatiques, un marqueur de l'inflam-

mation systémique<sup>11</sup>. Les chercheurs ont conclu que les effets anti-inflammatoires et anti-plaquettaires de l'AAS pouvaient être tous deux en partie responsables de ces bienfaits.

Les patients présentant un fardeau inflammatoire important sont plus sujets aux lésions endothéliales focales entraînant un risque accru de thrombose<sup>22</sup>. Ce phénomène pourrait être provoqué, en partie, par les métalloprotéinases matricielles dérivées des macrophages<sup>23</sup> qui dégradent les tissus conjonctifs autour d'un athérome et favorisent la rupture de plaque, facilitant ainsi l'apparition de syndromes coronariens aigus<sup>24</sup>.

Des essais de petite échelle à l'aide de macrolides ont démontré des résultats prometteurs dans la prévention secondaire de la coronaropathie. Dans un essai, un sous-groupe (60 patients) de sujets ayant survécu à un IM aigu qui présentaient un taux d'anticorps plus élevé (> 1 :64) contre *C. pneumoniae* ont été répartis au hasard selon une méthodologie à double insu dans un groupe recevant de l'azithromycine (500 mg par jour x 3 jours), deux traitements à l'aide de l'azithromycine selon la même posologie à un intervalle de trois mois ou dans un groupe placebo<sup>25</sup>. Les patients ont été suivis pendant une moyenne de 18 mois, les paramètres primaires choisis étant l'angine instable, l'IM non mortel et la nécessité d'une revascularisation en urgence ou la mort cardio-vasculaire. Chez les patients du groupe traité à l'azithromycine, la réduction des événements cardiaques indésirables était cinq fois supérieure à celle observée chez les patients du groupe placebo et chez les patients qui n'ont pas été randomisés initialement. En outre, la réduction des paramètres dans le groupe traité par des antibiotiques a été associée à une baisse significative du taux d'anticorps comparativement au groupe placebo.

Cet avantage des antibiotiques après la survenue d'événements coronariens aigus a été appuyé également par l'étude pilote ROXIS (Randomized Trial of Roxithromycin in non-Q-wave Coronary Syndromes)<sup>26</sup>. Dans cette étude, 202 patients présentant une angine instable ou un IM sans onde Q ont été répartis au hasard selon une méthodologie à double insu dans un groupe recevant de la roxithromycine (150 mg, 2 fois par jour x 30 jours) ou dans un groupe placebo. Les patients ont été suivis pendant six mois, les paramètres primaires choisis étant la mort ischémique cardiaque, l'IM et la récurrence d'ischémie grave. L'analyse en intention de traiter a démontré une réduction importante des paramètres composés dans le groupe traité à la roxithromycine (1 %) comparativement au groupe placebo (10 %).

Ces deux études suggèrent que les antibiotiques ont un effet bénéfique dans la prévention des événements cardiaques indésirables en raison de leur activité contre *Chlamydia* ou de leurs effets anti-inflammatoires.

## Évaluation des données existantes

Il existe de nombreuses données suggérant une association entre l'inflammation ou l'infection chronique et l'athérosclérose coronarienne, une corrélation épidémiologique et pathologique ayant été établie. Les essais sur le terrain suggèrent également que les agents qui atténuent le processus inflammatoire ou éliminent l'infection sous-jacente peuvent prévenir ou réduire la survenue d'autres événements cardiaques indésirables. Pourtant, l'implication d'une causalité plutôt que d'une association comporte certaines limites. Par exemple, l'inflammation peut être une réaction à des mécanismes encore non identifiés étant responsables plutôt que la cause de la progression de l'athérosclérose. La présence de pathogènes infectieux peut simplement être un épiphénomène plutôt que le facteur responsable de l'apparition de l'athérosclérose<sup>27</sup>.

Il est également important de noter que toutes les études ne donnent pas des résultats cohérents. Par exemple, une étude a démontré que seul un sur 79 échantillons provenant d'athérectomies coronariennes ont donné lieu à un résultat positif à la détection de *C. pneumoniae* par la réaction en chaîne de la polymérase<sup>28</sup>, contrairement aux résultats publiés mentionnés précédemment. En outre, la petite taille de l'échantillon et les biais de sélection importants des études sur le terrain limitent l'évaluation de l'avantage réel des antibiotiques dans le traitement de la coronaropathie en pratique clinique.

## Résumé

L'athérosclérose coronarienne est une maladie complexe que l'on ne peut pas expliquer tout simplement par les facteurs de risque cardiaques traditionnels. Il existe maintenant des données concluantes indiquant l'importance de l'inflammation locale et systémique dans la pathogenèse et la progression de l'athérosclérose. Les marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive et la protéine amyloïde A peuvent aider à prédire les résultats cardio-vasculaires indésirables chez les sujets de sexe masculin apparemment en bonne santé et chez les patients présentant des syndromes coronariens aigus.

Il existe également des preuves indiquant que l'infection joue un rôle dans l'athérosclérose coronarienne. Des études épidémiologiques et pathologiques ont démontré

une association significative entre *C. pneumoniae* et la coronaropathie. Une telle association peut être comparable à la relation existant entre *H. pylori* et l'ulcère gastro-duodéal. Bien que de nombreux mécanismes aient été proposés pour expliquer les effets de l'inflammation et de l'infection dans la pathogenèse et la progression de l'athérosclérose, les mécanismes qui entrent en jeu chez les êtres humains n'ont pas été déterminés clairement.

Les bienfaits bien établis de l'AAS dans la prévention de la coronaropathie peuvent être en partie expliqués par ses effets anti-inflammatoires sur les tissus athéroscléreux en outre de son activité anti-plaquettaire. De plus, il existe maintenant des données concluantes indiquant que l'usage des macrolides (azythromycine ou roxithromycine) pourrait contribuer à réduire les événements cardiaques indésirables chez les patients présentant une coronaropathie établie. Les résultats (à paraître) de l'étude ROXIS, s'ils sont positifs, appuieront davantage le rôle des antibiotiques dans le traitement de la coronaropathie.

Malgré ces résultats encourageants, les données fournies à l'appui d'une association entre l'inflammation ou l'infection et la coronaropathie présentent d'importantes limites. D'autres études doivent être effectuées pour que l'on puisse établir de façon plus concluante le rôle de l'inflammation et de l'infection dans l'athérosclérose et les avantages potentiels des interventions thérapeutiques axées sur ces deux mécanismes.

## Références

- Mehta JL, Saldeen TGP et Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1217-1225.
- Mallory GA, White PO et Salcedo-Salgar J. The speed of healing of myocardial infarction: A study of the pathological anatomy in 72 patients. *Am Heart J* 1939;18:647-671.
- Mehta J, Dinerman J, Mehta P et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-556.
- Dinerman JL, Mehta JL, Saldeen TGP et al. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1559-1563.
- Haught WH, Mansour M, Rothlein R et al. Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: Further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1996;132:1-6.
- Vaddi K, Nicolini FA, Mehta P et al. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease: relevance in superoxide anion generation. *Circulation* 1994;90:694-699.
- Stemme S, Holm J et Hansson GK. T-lymphocytes in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and the integrin VLA-1. *Arterioscler Thromb* 1992;12:206-211.
- Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:468-469.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
- Frothingham C. The relation between acute infection diseases and arterial lesions. *Arch Intern Med* 1911;8:153-162.
- Buja LM. Does atherosclerosis have an infectious etiology? *Circulation* 1996;94:872-873.
- Saikka P, Mattila K, Nieminen S et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-985.
- Saikka P, Leinonen M, Tenkanen L et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-278.
- Thorn DS, Wang SP, Grayston JT et al. Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb* 1991;11:547-551.
- Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF et al. Increased incidence of chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1555-1561.
- Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA et al. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:6911-6914.
- Ramirez JA and the Chlamydia pneumoniae/Atherosclerosis Study Group. Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1995;125:979-982.
- Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH et al. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;98:300-307.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
- Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
- Galis Z, Sukhova G, Dranzhofer R et al. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:402-406.
- Davies MJ et Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363-373.
- Gupta S, Leatham EW, Carrington D et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-407.
- Gurfinkel E, Bozovich G, ROXIS Study Group. Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997;350:404-407.
- Shafraun SD, Conly JM. Does Chlamydia pneumoniae cause coronary atherosclerosis and should we all take macrolides? *Can J Cardiol* 1997;13:1017-1018.
- Weiss SM, Roblin PM, Gaydos GA et al. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy. *J Infect Dis* 1996;173:957-562.

## Réunions scientifiques à venir

8 au 11 novembre 1998

### 71e Session scientifique de l'American Heart Association

Dallas, Texas

PERSONNE RESSOURCE : 847-940-2155

1 au 5 décembre 1998

### 8e Symposium international sur la pharmacothérapie cardio-vasculaire

Florence, Italie

PERSONNE RESSOURCE : +39 2 29006267

4 au 5 décembre 1998

### Cours international sur la cardiologie d'intervention

Francfort, Allemagne

PERSONNE RESSOURCE : +49 69 92055153

20 au 22 décembre 1998

### 6e Congrès international sur la cardiologie non effractive

Jérusalem, Israël

PERSONNE RESSOURCE : +972 3 5140014

7 au 11 mars 1999

### 48e Session scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Nouvelle-Orléans, Louisiane

PERSONNE RESSOURCE : 301-897-5400

## Résumés scientifiques présentant un intérêt particulier

### La procalcitonine : Infections dans les syndromes coronariens aigus

H. BENAMER, F. FERRIÈRE, P.G. STEG, E. BROCHET, J.M. JULIARD, P. ASSAYAG. SERVICES DE CARDIOLOGIE, HÔPITAL BICHAT, SERVICE DE BIOCHIMIE, HÔPITAL AVICENNE, FRANCE

On soupçonne que l'inflammation et l'infection jouent un rôle dans l'athérosclérose, et en particulier dans l'apparition des syndromes coronariens aigus. On a suggéré que les infections bactériennes silencieuses (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*) peuvent être associées aux maladies des artères coronaires et à divers facteurs de risque cardio-vasculaire. Enfin, il existe des données concluantes indiquant la production accrue de protéine C-réactive chez les patients atteints de maladies des artères coronaires, en particulier de syndromes coronariens aigus. La procalcitonine, le principal précurseur de la calcitonine, est un marqueur spécifique des infections bactériennes systémiques. Afin de déterminer si l'élévation des taux de protéine C-réactive dans les syndromes coronariens aigus peut, au moins en partie, être liée aux infections bactériennes, nous avons comparé les taux de procalcitonine chez des patients atteints de syndromes coronariens aigus et chez des témoins en bonne santé. Les concentrations de protéine C-réactive et de procalcitonine sériques ont été étudiées chez 144 patients hospitalisés en raison d'une angine instable (n = 67) ou d'un infarctus du myocarde (IM) dans les 12 heures suivant l'apparition de la douleur thoracique (n = 77) et chez 22 volontaires sains (témoins). Aucun des patients ne présentait des signes cliniques d'infection. Des échantillons de sang ont été prélevés lors de leur admission.

	Témoins (n = 22)	Angine instable (n = 67)	IM (n = 77)
Âge (années) (gamme)	43 ± 3 (25-56)	62 ± 2** (41-88)	60 ± 2** (27-94)
Procalcitonine (µg/L) (gamme)	0,083 ± 0,005 (0,045-0,141)	0,098 ± 0,021** (0,040-1,010)	0,088 ± 0,010* (0,035-0,670)
Protéine C-réactive (mg/L) (gamme)	3,1 ± 1,2 (0,4-21,9)	3,5 ± 0,5** (0,2-22,2)	11,4 ± 3,3** (0,3-88,9)

Moyenne ± É.T \* p < 0,06, \*\* p < 0,005 pour les patients présentant une angine instable et un IM comparativement aux témoins.

On a observé une augmentation significative des taux de protéine C-réactive et de procalcitonine chez les patients comparativement aux témoins. Étant donné qu'il existe une corrélation entre l'élévation du taux de procalcitonine et les infections bactériennes, des taux élevés de protéine C-réactive chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus peuvent être dus en partie à la présence

d'une infection bactérienne systémique silencieuse. Il reste à déterminer si les taux de procalcitonine ont un impact pronostique chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus.

### Corrélation entre la molécule-1 d'adhésion aux cellules vasculaires solubles (sVCAM-1) et la molécule-1 d'adhésion intercellulaire (sICAM-1) d'une part et l'épaisseur de la paroi des artères carotides d'autre part

L.E.P. ROHDE, R.T. LEE, W.H. BRIGGS, J. RIVERO, M. JAMACOCCHIAN, N. NASS, P. LIBBY, M.A. CREAGER, P.M. RIDKER. BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, BOSTON, MA, ÉTATS-UNIS

**Renseignements généraux :** Le ratio entre l'épaisseur de l'intima et de la media des artères carotides est un indice de l'athérosclérose et a été associé à des facteurs de risque traditionnels. L'expression des molécules d'adhésion a également été mise en cause dans l'athérogenèse.

**Méthodologie :** Nous avons étudié 92 patients de consultation externe (48 hommes, 65 ± 9 ans) afin d'évaluer l'association entre la sVCAM-1, la sICAM-1 et l'interleukine-6 (IL-6) et le ratio entre l'épaisseur de l'intima et de la media. Tous les sujets ont subi une échographie à deux dimensions des carotides. Le ratio entre l'épaisseur de l'intima et de la media a été mesuré sur la paroi distale de la carotide commune et la bifurcation carotidienne. Les marqueurs sériques ont été mesurés à l'aide de la méthode ELISA.

**Résultats :** la sVCAM-1 et la sICAM-1 présentaient une corrélation importante avec le ratio entre l'épaisseur de l'intima et la media de la carotide commune (r = 0,32 et r = 0,31, respectivement; p < 0,01) et la bifurcation carotidienne (r = 0,3 et r = 0,24, respectivement; p < 0,01). Le tableau présente les taux de la sVCAM-1 et de la sICAM-1 selon les tertiles du ratio entre l'épaisseur de l'intima et de la media de la carotide commune :

	Tertile élevé	Intermédiaire	Tertile faible	p
sVCAM-1	773 ± 419	649 ± 260	563 ± 191	<0,05
sICAM-1	376 ± 171	275 ± 111	263 ± 112	<0,05

Il n'existe aucune association entre l'IL-6 et le ratio entre l'épaisseur de l'intima et de la media de la carotide. Après correction des facteurs de risque traditionnels (âge, hypertension, diabète, tabagisme et hypercholestérolémie), les taux de la sVCAM-1 étaient toujours associés de façon significative avec le ratio entre l'épaisseur de l'intima et de la media de la carotide commune et de la bifurcation carotidienne, alors que les taux de la sICAM-1 n'étaient associés qu'avec le ratio entre l'épaisseur de l'intima et de la media de la carotide moyenne.

**Conclusion :** Les molécules d'adhésion sont associées avec le ratio entre l'épaisseur de l'intima et la media de la carotide, un indice d'athérosclérose précoce. Ces données soutiennent l'existence d'un lien entre l'inflammation et la pathologie artérielle chez l'être humain.

### Les infections avant l'apparition d'un infarctus du myocarde aigu

Z.-J. ZHENG, M.A. MITTLEMAN, G.H. TOFLER, C. POMEROY, C. DAMPIER, B. WIDES, J.E. MULLER. UNIVERSITY OF KENTUCKY, LEXINGTON, KY; BETH ISRAEL DESSONESS MEDICAL CENTER, HARVARD MEDICAL SCHOOL, BOSTON, MA, ÉTATS-UNIS

**Renseignements généraux :** Des données de plus en plus nombreuses indiquent actuellement l'existence d'un lien entre l'infection et la pathogenèse de l'athérosclérose. Bien que la plupart des études soient axées sur un lien à long terme, il est possible qu'un lien à court terme existe en vertu duquel l'infection déclenche l'apparition de l'infarctus du myocarde (IM).

**Méthodologie :** Nous avons effectué une analyse des cas d'infection précoce dans la base de données portant sur 2 264 patients provenant d'une étude subventionnée par le NHLBI, qui a caractérisé l'apparition de l'IM par la colère, l'effort physique et l'activité sexuelle. Les patients ont été interviewés dans un délai d'une semaine après l'apparition de l'IM par des infirmières diplômées au moyen d'un questionnaire normalisé. On a demandé aux patients: «Pendant la semaine ayant précédé votre crise cardiaque, étiez-vous atteint d'une maladie pseudo-grippale accompagnée de fièvre et de mal de gorge ou de toute autre infection?» et l'on a identifié les caractéristiques de l'infection.

**Résultats :** 437 patients au total (19%) ont répondu positivement à la question ci-dessus en indiquant une maladie pseudo-grippale ou une autre infection. Parmi ces patients, 196 ont signalé qu'ils présentaient des symptômes au niveau des voies respiratoires supérieures, 49 avaient de la fièvre, 26 présentaient des symptômes gastro-intestinaux et 10 souffraient d'une infection urinaire. Soixante-deux pour cent de ces patients ont signalé que les symptômes d'infection s'étaient manifestés une semaine avant l'apparition de l'IM. Au moyen d'une analyse cas-permutation, le risque relatif d'IM pour les infections survenant un jour avant l'apparition d'un IM était de 2,4 (IC à 95% : 1,7-3,4), comparativement à un délai de sept jours avant l'apparition de l'IM.

**Conclusion :** Bien que nous ne disposions pas de données sur des témoins externes, la constatation que 17% des patients dans cette base de données importante aient signalé une infection pendant la semaine précédant l'apparition de l'IM est compatible avec l'hypothèse selon laquelle l'infection déclenche un IM. Cette constatation coïncide avec des études récentes établissant un lien entre l'infection et l'inflammation et l'athérosclérose et justifie que l'on effectue des études contrôlées sur l'infection en tant que facteur déclenchant.

La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.