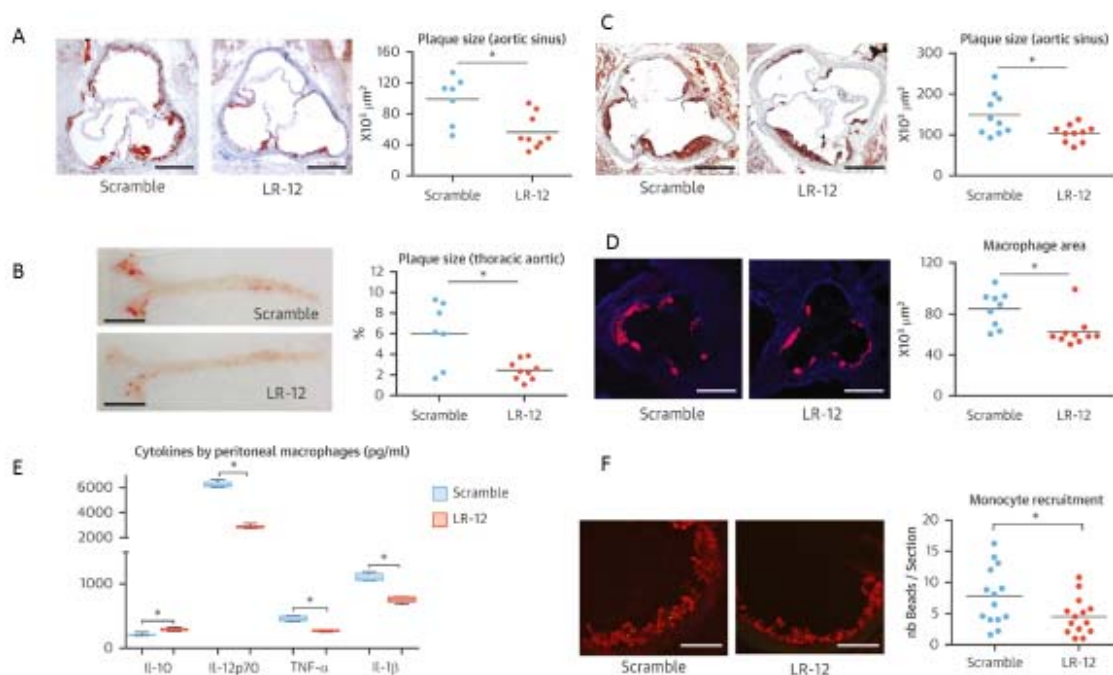


Le déficit génétique et l'inhibition de TREM-1 limite le développement de  
l'athérosclérose expérimentale :  
Exploration du rôle de TREM-1 dans l'athérosclérose

**Introduction** : les cellules myéloïdes jouent un rôle majeur dans l'inflammation et le développement et les complications de l'athérosclérose. TREM (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells*)-1 est un récepteur, exprimé par les cellules myéloïdes, impliqué dans l'amplification de la réponse inflammatoire en réponse à une stimulation de la voie des TLRs. Notre objectif était d'étudier les conséquences de l'inhibition de TREM-1 sur le développement de l'athérosclérose expérimentale.

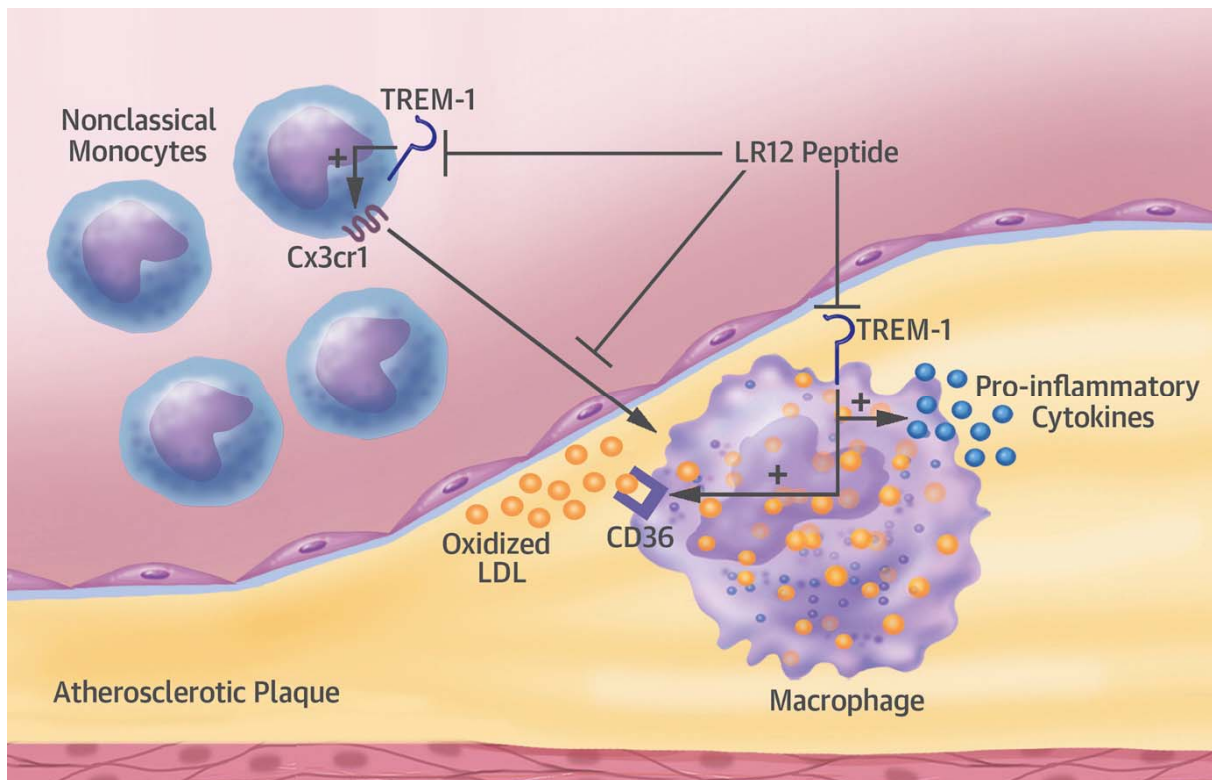
**Matériel et résultats** : Dans un modèle de souris chimères *Ldlr*<sup>-/-</sup> retransplantées avec une moelle de souris *Trem-1*<sup>+/+</sup> ou *Trem-1*<sup>-/-</sup>, nous avons montré que la déficience hématopoïétique en *Trem-1* induisait une réduction de 42% de la taille des plaques d'athérosclérose au niveau du sinus aortique après 6 semaines de régime gras et une réduction de 60% après 14 semaines. De plus, la déficience hématopoïétique en *Trem-1* induisait un phénotype lésionnel plus stable avec une moindre accumulation macrophagique, un centre nécrotique moins volumineux. Ces résultats ont été confirmés dans un modèle de souris *ApoE*<sup>-/-</sup>/*Trem1*<sup>-/-</sup>. Parallèlement, l'inhibition pharmacologique de TREM-1 par des injections répétées de peptide LR12 induisait une réduction significative de la taille des plaques au niveau du sinus et de l'aorte thoracique chez la souris *ApoE*<sup>-/-</sup> sous un régime riche en matières grasses. En utilisant différentes approches *in vitro* et *in vivo*, nous avons montré que l'inactivation génique de *Trem-1* ou son inhibition pharmacologique (figure1) induisait une déviation de la réponse immune vers un profil moins inflammatoire, réduisait le recrutement des monocytes non classiques dans la plaque d'athérosclérose et enfin limitait l'endocytose des lipides oxydés en régulant l'expression du CD36.



**Figure 1** : L'inhibition pharmacologique de TREM-1 (LR-12) réduit la taille des lésions d'athérosclérose à un stade d'initiation (A, B) et de progression de la maladie (C), avec une réduction du contenu de la plaque en macrophage (D). Cette inhibition s'accompagne d'une inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (E) et une diminution du recrutement monocyttaire dans les plaques.

Ces données de modulation de la réponse immunitaire et de l'endocytose des lipides ont été confirmées sur des macrophages humains. Nous avons enfin montré que TREM-1 est exprimé dans des plaques d'athérosclérose humaines essentiellement par les macrophages spumeux. L'expression de TREM-1 est significativement plus importante dans les plaques athéromateuses par rapport aux plaques fibreuses.

**Conclusion :** Nous avons montré que TREM-1 est un puissant régulateur de la réponse inflammatoire associée au développement de l'athérosclérose à différents stades de la maladie, en modulant l'inflammation, la réponse immunitaire systémique et l'endocytose des lipides oxydés. L'inhibition de TREM-1 pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique des maladies cardiovasculaires.



**Synthèse :** L'activation de TREM-1 orchestre le recrutement des monocytes non classiques dans la plaque, la formation des cellules spumeuses et la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages. Aussi le blocage de TREM-1 pourrait être une approche multi-cible attractive pour ralentir la progression de l'athérosclérose.