



HAL
open science

Rôle du récepteur TREM-1 dans les maladies cardiovasculaires

Marie Vandestienne, Jérémie Joffre, Jérémie Lemarié, Hafid Ait-Oufella

► **To cite this version:**

Marie Vandestienne, Jérémie Joffre, Jérémie Lemarié, Hafid Ait-Oufella. Rôle du récepteur TREM-1 dans les maladies cardiovasculaires. *Médecine/Sciences*, 2022, 38 (1), pp.32 - 37. 10.1051/med-sci/2021242 . hal-04022306

HAL Id: hal-04022306

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04022306>

Submitted on 9 Mar 2023

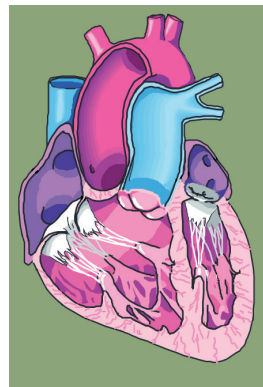
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Rôle du récepteur TREM-1 dans les maladies cardiovasculaires

Marie Vandestienne¹, Jérémie Joffre²,
Jérémie Lemarié^{1,3}, Hafid Ait-Oufella^{1,2}

► La réponse immunitaire innée joue un rôle important dans le déclenchement et la progression des maladies cardiovasculaires ainsi que dans leurs complications, potentiellement mortelles. TREM-1, un récepteur membranaire principalement exprimé par les cellules myéloïdes, agit comme un chef d'orchestre de l'inflammation amplifiant la production de cytokines et de chimiokines. De récentes études expérimentales montrent que l'inhibition de TREM-1 limite le développement de l'athérosclérose, la dilatation aortique anévrysmale, ainsi que les complications cardiaques et cérébrales lors de l'ischémie aiguë. Chez l'homme, la forme soluble de TREM-1, libérée après son activation, est un biomarqueur intéressant, qui permet d'identifier les patients à haut risque cardiovasculaire, et qui pourrait ouvrir la voie vers une approche immuno-modulatrice personnalisée des maladies cardiovasculaires. ◀



¹Université de Paris, Inserm U970, PARCC (Paris Cardiovascular Research Center), Paris, France.

²Service de Médecine intensive-Réanimation, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France.

³Service de Médecine intensive-Réanimation, CHU de Nantes, Nantes, France.

hafid.aitoufella@inserm.fr

TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*) est un récepteur exprimé principalement par les cellules myéloïdes. Il agit comme un puissant modulateur de la réponse immunitaire innée dans le sepsis¹ [4, 5], mais également dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie périodique² [6]. Dans cette revue, nous présentons les récentes études expérimentales et translationnelles qui révèlent l'implication de TREM-1 dans le déclenchement, la progression et les complications des MCV, comme l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et les maladies anévrysmales de l'aorte.

TREM-1 : sa structure et ses fonctions

TREM-1 est un récepteur membranaire qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. Il est principalement exprimé à la surface des granulocytes neutrophiles et des monocytes circulants. Il agit comme un amplificateur de la réponse immunitaire innée induite par l'activation des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (les PRR, pour *pattern recognition receptors*), comme les TLR (*Toll-like receptors*), par des ligands exogènes, les PAMP (*pathogen-associated recognition patterns*) dans un contexte d'infection, ou par des ligands endogènes, les DAMP (*damage-associated recognition patterns*), produits à la suite de dommages tissulaires [7]. La stimulation de

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la première cause de mortalité dans le monde et leur incidence ne cesse d'augmenter. Ce constat épidémiologique prend son origine dans la sédentarisation des populations ainsi que dans l'exposition répétée des individus à des facteurs de risque (alimentation trop riche, tabagisme, etc.) qui favorisent l'inflammation chronique générale et, *in fine*, le développement de ces maladies. Le contrôle de cette inflammation de bas grade est un enjeu majeur qui permettrait de freiner l'évolution et les complications des MCV. Plusieurs études interventionnelles récentes utilisant un anticorps neutralisant l'IL(interleukine)-1 β [1], une cytokine pro-inflammatoire, ou la colchicine [2], un alcaloïde aux propriétés anti-inflammatoires, extrait du colchique, se sont montrées efficaces pour limiter la récurrence des événements cardiovasculaires et valident l'intérêt des stratégies immuno-modulatrices pour traiter les MCV [3].

¹ Le sepsis est un syndrome clinique de dysfonctionnement des organes, potentiellement mortel, provoqué par un dérèglement de la réponse immunitaire à une infection.

² La maladie périodique, également nommée fièvre méditerranéenne familiale (FMF), est une maladie inflammatoire héréditaire, transmise sur le mode autosomique récessif, touchant principalement les Juifs séfarades, les Arméniens, les Turcs et les Arabes. Elle se manifeste par des accès fébriles et douloureux, inflammatoires, des séreuses (péritoine, plèvre, synoviale articulaire).

ces PRR est à l'origine de l'expression membranaire et de l'activation de TREM-1. Ce récepteur est alors clivé et sa partie extracellulaire, appelée sTREM-1 (pour *soluble TREM-1*), est produite sous forme soluble. Bien que certains travaux suggèrent que sTREM-1 serait, au moins en partie, le produit d'un épissage alternatif de l'ARN messager codant TREM-1, la forme soluble qui est présente dans les liquides biologiques est principalement issue de l'activation et du clivage de la protéine membranaire [8]. Plusieurs ligands de TREM-1 ont été décrits, suggérant que son activation est un processus complexe qui implique plusieurs acteurs et qui dépend du contexte inflammatoire et de la nature du stimulus. L'engagement de la voie TREM-1 déclenche plusieurs cascades intracellulaires de signalisation via DAP12 (*DNAX activating protein of 12 kDa*), comme NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*), JAK (*Janus kinase*)/STAT (*signal transducer and activator of transcription*), ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*). Ces voies de signalisation sont à l'origine de la production de cytokines et de chimiokines, d'un choc oxydant (*oxydative burst*) et d'une augmentation de l'expression de molécules d'adhérence par les cellules myéloïdes stimulées. Les premières études évaluant les fonctions de TREM-1 ont été menées dans le contexte d'infections bactériennes et de sepsis, en raison de la relation étroite entre l'activation des TLR (par exemple par les lipopolysaccharides [LPS] bactériens) et celle de TREM-1 [9, 10]. Plus récemment, son rôle dans les maladies inflammatoires non infectieuses (*i.e.* en l'absence de microorganismes pathogènes) aiguës ou chroniques, a cependant été mis en évidence.

Le rôle de TREM-1 dans les modèles expérimentaux de MCV

TREM-1 et athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique et silencieuse, qui a pour origine le dépôt, dans la paroi des artères de gros et moyen calibres, de lipides modifiés, principalement les lipoprotéines de basses densité (LDL) riches en cholestérol [11]. L'accumulation de ces lipides modifiés dans la paroi artérielle active les cellules vasculaires, qui recrutent localement les leucocytes circulants via la production de chimiokines (chimio-attractantes) et l'expression de molécules d'adhérence. Parmi les cellules recrutées, les monocytes, se transformant successivement en macrophages tissulaires puis en cellules spumeuses, jouent un rôle majeur dans le déclenchement et la progression de l'athérosclérose [12]. Localement, en réponse à des métabolites lipidiques, au stress oxydant et aux cytokines pro-inflammatoires, les macrophages expriment à leur membrane, des récepteurs *scavengers* (en français, « éboueurs »), comme CD36, afin d'éliminer les LDL oxydées [13]. Les macrophages, alors gorgés de lipides, se transforment en cellules spumeuses. Cependant, en raison de leur surcharge cytoplasmique et du stress environnant, ces cellules deviennent apoptotiques et participent à la croissance du noyau nécrotique et de la plaque d'athérosclérose. Les remaniements inflammatoires et apoptotiques dans la plaque favorisent le développement des lésions artérielles ainsi que leurs complications, comme la rupture de la plaque à l'origine

des événements athéro-thrombotiques, dont l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Le récepteur TREM-1 est fortement exprimé par les cellules myéloïdes dans les lésions athéromateuses chez la souris, mais également, chez l'homme, dans les plaques d'athérosclérose dans lesquelles son niveau d'expression est augmenté par rapport à celui observé dans des plaques pauvres en macrophages [14]. Le rôle de TREM-1 dans la pathogenèse de l'athérosclérose a été examiné selon deux approches complémentaires. Dans un modèle de souris chimères déficientes en récepteur des LDL (*Ldlr*^{-/-}) ou dans un modèle déficient en apolipoprotéine E (*Apoe*^{-/-}), la perte d'expression de TREM-1 s'accompagne d'une réduction du développement et de la progression de l'athérosclérose (Figure 1). Dans ces modèles, les mécanismes pro-athérogènes de TREM-1 sont multiples. TREM-1 module tout d'abord le trafic des monocytes : le taux de monocytes circulants est plus faible chez les souris *Apoe*^{-/-}/*Trem1*^{-/-} par rapport à celui de souris témoins *Apoe*^{-/-}/*Trem1*^{+/+}, tout comme l'expression du récepteur de chimiokine CX3CR1 (*C-X3-C motif chemokine receptor 1*), qui permet leur recrutement. Le recrutement des monocytes dans les plaques d'athérosclérose, évalué en utilisant un système de marquage avec des billes fluorescentes, est également réduit en l'absence d'expression de TREM-1. TREM-1 régule, ensuite, la réponse inflammatoire générale, comme l'atteste la baisse des rapports TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*)/IL-10 et IL-12p70/IL-10, dans la rate des souris chimères *Ldlr*^{-/-}/*Trem1*^{-/-} par rapport à celles des souris témoins *Ldlr*^{-/-}/*Trem1*^{+/+}. Enfin, TREM-1 est impliqué dans le métabolisme lipidique des macrophages en contrôlant l'expression du récepteur CD36. *In vitro*, les macrophages déficients en TREM-1 ont ainsi une capacité réduite d'endocytose des LDL oxydés, associée à cette diminution d'expression de CD36. *In vivo*, les plaques des souris déficientes en TREM-1 sont caractérisées par une diminution de la zone acellulaire, reflet local de l'apoptose et du *pool* de cellules spumeuses [14]. Ces résultats, confirmés par une autre étude [15], identifient TREM-1 comme un médiateur important dans la physiopathologie de l'athérosclérose, régulant le trafic des monocytes, la balance cytokinique globale, et le métabolisme des lipides.

TREM-1 pourrait ainsi constituer une nouvelle cible thérapeutique d'intérêt dans la prévention ou le traitement des complications liées à l'athérosclérose. Cela a été confirmé par une seconde approche également réalisée chez l'animal, mais utilisant un agent pharmacologique,

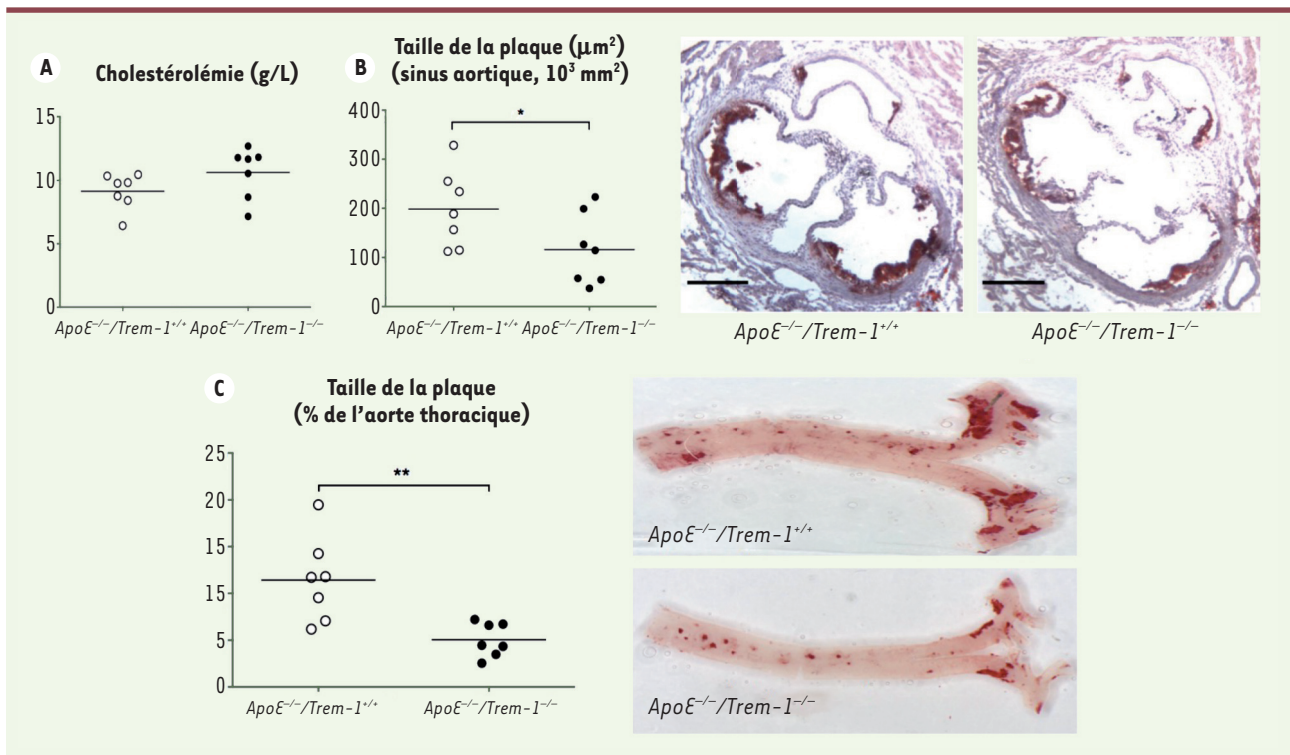


Figure 1. La déficience en TREM-1 protège contre le développement de l'athérosclérose expérimentale. Des souris *ApoE^{-/-}/Trem-1^{+/+}* et *ApoE^{-/-}/Trem-1^{-/-}* ont été mises sous régime riche en matières grasses pendant huit semaines puis analysées. La cholestérolémie n'était pas différente entre les deux groupes (A). En revanche, la taille des plaques d'athérosclérose colorées à l'huile rouge était significativement diminuée dans le groupe de souris déficientes en TREM-1 au niveau du sinus aortique (B) et le long de l'aorte thoracique (C). (n = 7 par groupe ; * : P<0,05 ; ** : P<0,01).

LR-12, qui fonctionne comme un récepteur leurre et entre en compétition avec les ligands endogènes de TREM-1. En effet, un traitement prolongé de souris *ApoE^{-/-}*, sensibles à l'athérosclérose, par LR-12, conduit chez ces souris à un phénotype similaire à celui décrit chez les souris *ApoE^{-/-}/Trem-1^{-/-}*, avec une réduction de la progression de l'athérosclérose, une diminution de l'infiltration lésionnelle en macrophages et une déviation de la réponse immunitaire générale vers un phénotype moins inflammatoire [14].

TREM-1 et infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC) sont les manifestations les plus sévères de l'obstruction d'une artère (coronaire pour l'infarctus et carotide pour l'AVC), empêchant, en aval, la perfusion et l'approvisionnement en oxygène des tissus.

Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, l'ischémie (l'absence d'oxygénation) aiguë provoque la mort des cellules musculaires du cœur et la dégradation de la matrice extracellulaire, qui, en libérant une quantité importante de signaux de danger endogènes (DAMP), induisent une réponse inflammatoire locale qui peut aggraver les dommages tissulaires et favoriser un remodelage cardiaque délétère, donc l'évolution vers une insuffisance cardiaque [16]. Après un infarctus du myocarde, les granulocytes neutrophiles sont recrutés localement dans les 24 premières heures et l'étendue de la nécrose est directement liée à leur nombre dans le cœur. Le taux circulant élevé de ces cellules est

également associé à un remodelage cardiaque délétère [17]. Les granulocytes neutrophiles recrutés peuvent en effet aggraver les dommages myocardiques, en libérant des cytokines, des protéases matricielles et des espèces réactives de l'oxygène (ERO), et en produisant des NET (*neutrophils extracellular traps*), des structures en filet formés de leur ADN et de protéines. TREM-1 est impliqué dans l'ensemble de ces processus biologiques [18, 19]. Dans un modèle murin d'infarctus du myocarde par ligature de l'artère coronaire, les expressions génique et protéique de TREM-1 sont augmentées, en particulier dans la zone péri-lésionnelle, surtout 12 à 24 heures après la ligature. Cette surexpression de TREM-1 a été confirmée dans des biopsies réalisées sur des cœurs de patients, dans lesquelles TREM-1 est observé à la fois à la surface des granulocytes neutrophiles et des macrophages [20]. L'implication de TREM-1 a également été examinée dans le remodelage cardiaque, *in vivo* dans les modèles murins. Après un infarctus du myocarde, la déficience en TREM-1, ou son blocage pharmacologique, limite en effet l'étendue de la nécrose cardiomyocytaire, améliore la survie des animaux et préserve la fonction contractile du ventricule gauche. Cette protection des souris *Trem-1^{-/-}* est associée à une dimi-

nution des taux plasmatiques de chimiokines, comme CCL-2 (*C-C motif chemokine ligand-2*) et CCL-7, qui altère les capacités de mobilisation et de recrutement des cellules myéloïdes dans le myocarde ischémié [20]. Ces résultats ont été confirmés dans un modèle porcin d'ischémie-reperfusion, dans lequel l'administration intraveineuse de LR-12 améliore la contractilité cardiaque, limite la taille de l'infarctus et prévient la survenue de défaillances rénale et pulmonaire [21].

TREM-1 et accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral ischémié est liée à l'occlusion thrombotique ou embolique d'une artère cérébrale. Comme dans le cas du cœur lors d'un infarctus du myocarde, le cerveau endommagé par l'ischémie aiguë libère des DAMP qui, à leur tour, aggravent les lésions en recrutant localement des cellules inflammatoires. L'ischémie cérébrale s'accompagne de manifestations périphériques inattendues, comme une altération de la barrière intestinale [22] responsable, entre autres, de translocations bactériennes et d'infections secondaires [23]. Dans un modèle murin d'ischémie/reperfusion cérébrale, une augmentation de l'expression de TREM-1 est observée dans le cerveau, mais également en périphérie, dans le sang, la rate et même dans l'intestin, par les macrophages de la *lamina propria*. Cette augmentation d'expression de TREM-1 en périphérie semble dépendre, au moins en partie, de l'activation du système nerveux sympathique, puisqu'elle diminue en cas d'administration de bêta-bloquants (qui inhibe la réponse adrénergique). Dans ce modèle, la délétion génique de *TREM-1* ou son blocage pharmacologique réduit les réponses pro-inflammatoires et pro-oxydantes générales et atténue la sévérité des dommages cérébraux, avec une diminution du volume de la zone ischémiée et une amélioration de la survie des animaux [24]. Même si les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans son activation par le système adrénergique restent à élucider, TREM-1 semble néanmoins impliqué dans la pathogenèse des dommages cérébraux dans ce contexte d'ischémie aiguë.

TREM-1 et anévrisme de l'aorte abdominale

L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) est une maladie inflammatoire chronique, caractérisée par une dilatation focale de l'aorte dans sa partie abdominale [25]. Dans la zone anévrismale, on observe une infiltration massive de cellules inflammatoires, principalement des macrophages, une dégradation et un remodelage de la matrice extracellulaire, et une perte du contenu en cellules musculaires lisses. Au niveau endoluminal, un thrombus, riche en plaquettes et en granulocytes neutrophiles, se forme progressivement et participe à la destruction de la paroi aortique [26]. Ces modifications sont à l'origine de l'évolution lente et asymptomatique de la maladie qui se traduit par une augmentation du diamètre de l'aorte abdominale, jusqu'à sa rupture potentiellement mortelle. Les macrophages présents dans la paroi anévrismale proviennent essentiellement des monocytes circulants. Ils sont, dans un premier temps, attirés vers le site de la lésion *via* la réception de signaux chimio-attractants, avant d'infiltrer la paroi aortique, grâce à l'interaction de molécules d'adhérence, présentes sur leur membrane, avec les cellules endothéliales de l'aorte [27]. Ces monocytes recrutés dans la

média se différencient alors en macrophages, qui participent activement à la progression de la maladie en produisant des médiateurs pro-inflammatoires et des protéases capables de dégrader la matrice extracellulaire, comme la métalloprotéase matricielle (MMP)-9. Dans un modèle d'induction d'AAA, par perfusion continue d'angiotensine II, un peptide aux propriétés hypertensives et pro-inflammatoires, TREM-1 contrôle la mobilisation d'un contingent de monocytes, les monocytes dits classiques (également désignés par le type M1), depuis la rate vers le sang, ainsi que leur recrutement dans la paroi aortique, en régulant l'expression de leurs récepteurs de chimiokines, comme CCR2 (*C-C chemokine receptor type 2*) et CX3CR1 (*C-X3-C motif chemokine receptor 1*), et de molécules d'adhérence, comme la L-sélectine (CD62L) [28]. La déficience en TREM-1 s'accompagne d'une réduction de l'expression locale d'IL-1 β et de TNF- α , et d'une diminution de l'activité métalloprotéasique (par les MMP). *A contrario*, la stimulation *in vivo* de TREM-1 par un anticorps agoniste aggrave l'inflammation aortique, l'activité protéasique et la maladie aortique abdominale.

Dans ce modèle d'AAA, la perfusion par voie générale d'angiotensine II induit l'expression de TREM-1 par les monocytes *via* le récepteur de l'angiotensine II, ATIR (*angiotensin type 1A receptor*). TREM-1 se clive lorsqu'il est activé, et sa partie extra-cellulaire est alors détectable dans le plasma. Ce mécanisme est indépendant de la voie empruntant le TLR-4 (le TLR liant le LPS), suggérant que TREM-1 pourrait directement intégrer des signaux provenant d'un dérèglement du système rénine-angiotensine, impliquant ATIR. Cette observation ouvre ainsi des perspectives pour des implications potentielles dans d'autres maladies, comme l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque. Ces données expérimentales ont été confirmées par des données cliniques qui montrent que les expressions génique et protéique de TREM-1 sont augmentées dans les anévrismes aortiques par rapport à des aortes saines. L'expression de TREM-1 est corrélée à celle du gène codant la L-sélectine, suggérant que les cellules inflammatoires localement recrutées expriment à la fois TREM-1 et la L-sélectine. Enfin, le taux plasmatique de TREM-1 soluble (sTREM-1), libéré lorsque le récepteur est activé, est augmenté dans le plasma des patients atteints d'AAA, par rapport à des sujets ayant les mêmes facteurs de risque cardiovasculaire [28].

Cibler TREM-1 pour traiter les maladies cardiovasculaires chez l'homme

Les travaux réalisés chez l'animal ont donc permis de révéler l'implication de la voie TREM-1 dans la

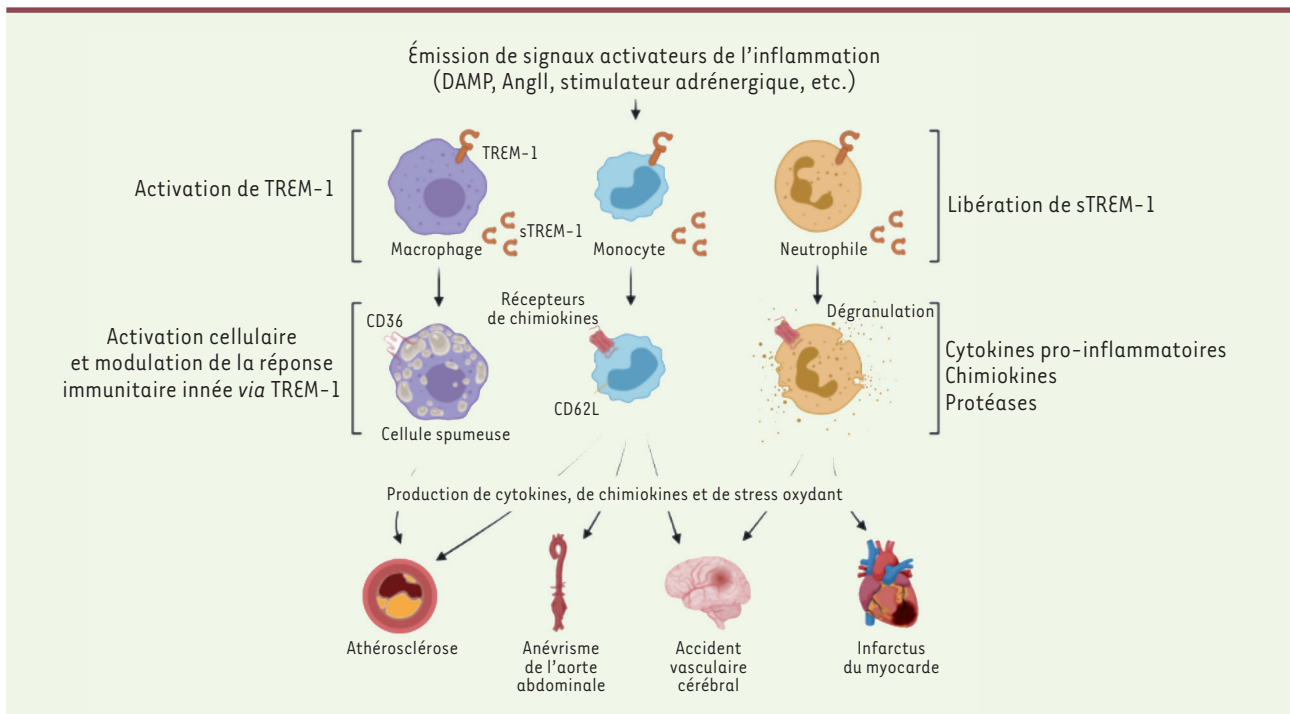


Figure 2. Schéma résumant l'implication de TREM-1 dans les maladies cardiovasculaires. DAMP : damage-associated molecular patterns ; AngII : angiotensine II.

pathogénèse des maladies cardiovasculaires, à la fois dans le contrôle de l'inflammation chronique, dans l'athérosclérose et l'anévrisme aortique, et dans les réponses aiguës post-ischémiques, dans le cœur et le cerveau (Figure 2). Chez l'homme, TREM-1 est exprimé dans la paroi artérielle [14, 28] et dans le myocarde ischémié [20]. Son expression est plus élevée dans les plaques d'athérosclérose chez les patients ayant subi un événement athéro-thrombotique, par rapport aux plaques dites « asymptomatiques » [29]. Activé, TREM-1 est clivé et est libéré dans le milieu environnant sous la forme de sTREM-1. À noter que chez des individus sains, sans accident cardiovasculaire notable, les taux plasmatiques de sTREM-1 sont corrélés à l'indice de masse corporelle et aux taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides [30]. Dans une cohorte de 1 015 patients admis pour un infarctus du myocarde, le taux plasmatique de sTREM-1 a été ainsi décrit comme étant un facteur prédictif indépendant de mortalité à deux ans [20]. Au-delà de l'intérêt du dosage de sTREM-1 pour l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire, ces études renforcent l'idée que le blocage de TREM-1 pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique des MCV. Dans les modèles animaux, l'utilisation de LR-12 réduit la progression de l'athérosclérose, la dilatation anévrismale et le remodelage délétère post-ischémique. TREM-1 étant un amplificateur de la réponse inflammatoire, sans être indispensable à son activation, son blocage serait sans conséquence sur la réponse immunitaire anti-infectieuse des patients [31]. Les données pharmacocinétiques, de sécurité et de tolérance, obtenues dans les essais cliniques de phases I/II avec la formulation du LR-12 développée chez l'homme, le nanogibotide, sont rassurantes [32]. Son efficacité thérapeutique est

actuellement en cours d'évaluation au cours des infections bactériennes graves afin d'atténuer la réponse inflammatoire au cours du sepsis sans pour autant la bloquer complètement [33].

Conclusion

L'ensemble des résultats que nous avons présentés montre que TREM-1 est impliqué dans le développement et les complications des maladies cardiovasculaires en contrôlant le trafic des cellules immunitaires et leur activation. Il pourrait donc constituer une nouvelle cible thérapeutique permettant l'immuno-modulation de la réponse inflammatoire au cours de ces maladies. Cette stratégie est actuellement en cours d'évaluation chez l'homme. ♦

SUMMARY

Role of TREM-1 in cardiovascular diseases

The innate immune system plays a crucial role in cardiovascular disease initiation, progression and complications. TREM-1, a receptor mainly expressed by myeloid cells, orchestrates inflammatory responses and amplifies cytokine and chemokine production as well as oxidative burst. Recent experimental studies have demonstrated that TREM-1 blockade is protective, limiting atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm deve-



lopment, as well as adverse tissue remodeling after cardiac or cerebral ischemic injuries. Plasma soluble TREM-1 level is a promising biomarker in patients with cardiovascular diseases for risk stratification, paving the way for personalized immune-modulatory approaches. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1119-31.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1838-47.
- Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine Immune Therapy and Atherothrombotic Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019 ; 39 : 1510-9.
- Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge : inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000 ; 164 : 4991-5.
- Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001 ; 410 : 1103-7.
- Gorlier C, Sellam J, Laurans L, et al. In familial Mediterranean fever, soluble TREM-1 plasma level is higher in case of amyloidosis. *Innate Immun* 2019 ; 25 : 487-90.
- Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol* 2006 ; 7 : 1266-73.
- Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, et al. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med* 2004 ; 200 : 1419-26.
- Dower K, Ellis DK, Saraf K, et al. Innate immune responses to TREM-1 activation : overlap, divergence, and positive and negative cross-talk with bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol* 2008 ; 180 : 3520-34.
- Zanzinger K, Schellack C, Nausch N, Cerwenka A. Regulation of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression on mouse inflammatory monocytes. *Immunology* 2009 ; 128 : 185-95.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1685-95.
- Combadiere C, Potteaux S, Rodero M, et al. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1 and CCR5 abrogates Ly6C(hi) and Ly6C(lo) monocytois and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2008 ; 117 : 1649-57.
- Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2015 ; 12 : 10-7.
- Joffre J, Potteaux S, Zeboudj L, et al. Genetic and Pharmacological Inhibition of TREM-1 Limits the Development of Experimental Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68 : 2776-93.
- Zysset D, Weber B, Rihs S, et al. TREM-1 links dyslipidemia to inflammation and lipid deposition in atherosclerosis. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 13151.
- Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol* 2014 ; 11 : 255-65.
- Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004 ; 61 : 481-97.
- Carrasco K, Boufenger A, Jolly L, et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils. *Cell Mol Immunol* 2019 ; 16 : 460-72.
- Boufenger A, Carrasco K, Jolly L, et al. Potentiation of NETs release is novel characteristic of TREM-1 activation and the pharmacological inhibition of TREM-1 could prevent from the deleterious consequences of NETs release in sepsis. *Cell Mol Immunol* 2021 ; 18 : 452-60.
- Boufenger A, Lemarie J, Simon T, et al. TREM-1 Mediates Inflammatory Injury and Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction. *Circ Res* 2015 ; 116 : 1772-82.
- Lemarie J, Boufenger A, Popovic B, et al. Pharmacological inhibition of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 limits reperfusion injury in a porcine model of myocardial infarction. *ESC Heart Fail* 2015 ; 2 : 90-9.
- Szigeti K, Horvath I, Veres DS, et al. A novel SPECT-based approach reveals early mechanisms of central and peripheral inflammation after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015 ; 35 : 1921-9.
- Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection. *Nat Med* 2016 ; 22 : 1277-84.
- Liu Q, Johnson EM, Lam RK, et al. Peripheral TREM1 responses to brain and intestinal immunogens amplify stroke severity. *Nat Immunol* 2019 ; 20 : 1023-34.
- Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm : pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ; 26 : 2605-13.
- Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol* 2011 ; 8 : 92-102.
- Yuan Z, Lu Y, Wei J, et al. Abdominal Aortic Aneurysm : Roles of Inflammatory Cells. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 609161.
- Vandestienne M, Zhang Y, Santos-Zas I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II-induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm. *J Clin Invest* 2021 ; 131.
- Rao VH, Rai V, Stoupa S, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates triggering receptor expressed on myeloid cells-1-dependent matrix metalloproteinases in the carotid plaques of symptomatic patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2016 ; 248 : 160-9.
- Vazquez CMP, Costa JO, Bomfim LGS, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Ox-LDL) and Triggering Receptor-Expressed Myeloid Cell (TREM-1) Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk in Nonobese, Clinically Healthy, and Young Adults. *Oxid Med Cell Longev* 2019 ; 2019 : 7306867.
- Weber B, Schuster S, Zysset D, et al. TREM-1 deficiency can attenuate disease severity without affecting pathogen clearance. *PLoS Pathog* 2014 ; 10 : e1003900.
- Cuvier V, Lorch U, Witte S, et al. A first-in-man safety and pharmacokinetics study of nangibotide, a new modulator of innate immune response through TREM-1 receptor inhibition. *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; 84 : 2270-9.
- Francois B, Wittebole X, Ferrer R, et al. Nangibotide in patients with septic shock : a Phase 2a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 1425-37.

TIRÉS À PART

H. Ait-Oufella

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE
SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

