

des produits de santé. Paris: AFSSAPS, 2001.

2. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-91.
3. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 573-80.
4. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 23-37.
5. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for anti-depressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92.
6. Relling MV, Hancock ML, River S, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyl-transferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2001-8.
7. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyl-transferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetics analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6921-6.
8. Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 247-52.
9. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, et al.

Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1889-96.

10. Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359: 30-6.

NOUVELLE

Du nouveau dans l'absorption intestinale du cholestérol : NPC1-L1

Gilles Lambert, Maud Chetiveaux, Gaylord Sénard, Delphine Druil, Michel Krempf

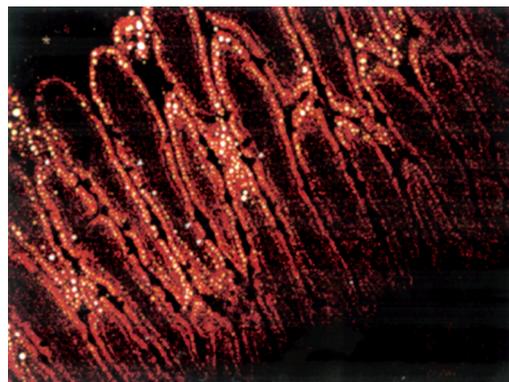
Inserm U.539,
CHU Hôtel Dieu,
1, place Alexis Ricordeau,
44093 Nantes Cedex 01,
France.
gilles.lambert@nantes.inserm.fr

On s'était récemment habitué à ce que la découverte des gènes gouvernant le métabolisme du cholestérol provienne de l'étude de maladies génétiques à transmission autosomique récessive comme la sitostérolémie¹ [1]. À l'inverse, c'est à partir des effets d'une molécule hypocholestérolémiante déjà commercialisée, l'Ézetimibe, que S.W. Altmann et al. [2] ont identifié une voie métabolique majeure assurant l'absorption intestinale du cholestérol au niveau de la bordure en brosse entérocytaire intestinale.

Du pôle apical au pôle basolatéral de l'entérocyte

L'absorption intestinale du cholestérol commence par l'action d'une enzyme pancréatique, la carboxyl ester lipase (CEL), qui se lie à la membrane des entérocytes du duodéno-jéjunum.

1. Dans cette maladie rarissime, les patients absorbent non seulement le cholestérol mais aussi tous les autres stérols, notamment d'origine végétale (phytostérols), dont l'un des plus abondants est le sitostérol. Ces patients ont des taux très élevés de stérols végétaux dans le plasma et développent des xanthes, une athérosclérose accélérée et une maladie coronaire précoce.



Activée par les acides biliaires, la CEL hydrolyse les esters de cholestérol d'origine alimentaire, libérant ainsi du cholestérol libre et des acides gras absorbables au pôle apical entérocytaire [3]. Dans l'entérocyte, les acides gras et le cholestérol sont à nouveau estérifiés par l'acyl cholestérol acyl transferase ACAT2 (Figure 1). Sous l'action de la microsomal transfer protein MTP, les esters de cholestérol sont assemblés avec des triglycérides, des phospholipides et de l'apoB48 dans les chylomicrons sécrétés au pôle basolatéral [4].

Les gènes candidats

Il existait quatre gènes candidats susceptibles de contrôler l'étape initiale d'absorption du cholestérol alimentaire, mais aucun ne semble jouer de rôle direct et/ou majeur. Les transporteurs ABCG5/8 (ATP-binding cassette G-5 et G-8) défectueux chez les patients sitostérolémiques sont responsables de l'exclusion des stérols d'origine végétale par

l'entérocyte [1] (→) et limitent sensiblement l'absorption intestinale du cholestérol (Figure 1) lors d'apports alimentaires lipidiques excessifs [5, 6]. ABCA1, le transporteur responsable de l'efflux du cholestérol entérocytaire au pôle basolatéral, n'est pas impliqué dans l'absorption intestinale du cholestérol [7-9]. De même, l'absorption intestinale du cholestérol n'est pas altérée chez des souris dépourvues de SRBI (scavenger receptor class B, type I), alors qu'*in vitro*, l'action de ce récepteur sélectif pour les esters

(→) m/s
2004, n° 1,
p. 73

de cholestérol est bloquée par l'Ézetimibe [10].

Une régulation sophistiquée

L'absorption intestinale du cholestérol est contrôlée de manière indirecte au niveau hépatique par les récepteurs nucléaires LXR (*liver X receptor*), FXR, et LRH1 (*liver receptor homolog 1*) qui gouvernent la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol (→). Dans le pancréas exocrine, LRH1 promeut l'expression de CEL, assurant l'hydrolyse des esters de cholestérol et en conséquence indirectement l'absorption intestinale du cholestérol [3]. La réabsorption intestinale des acides biliaires au niveau de l'iléon est également sous le contrôle de LRH1 et de FXR qui modulent l'expression de l'*ileal bile acid transporter* IBAT et de l'*ileal bile acid binding protein* IBABP (→). Enfin, dans l'entérocyte, LXR gouverne l'expression d'ABCG5/8 et d'ABCA1 [1] alors que FXR semble moduler négativement l'absorption intestinale du cholestérol chez la souris [11]. Malheureusement ces travaux n'ont pas permis l'identification du gène directement responsable de l'absorption intestinale du cholestérol.

(→) m/s
2000, n° 12,
p. 1456

(→) m/s
2004, n° 1,
p. 73

La protéine Niemann Pick C1 like 1 (NPC1-L1)

L'analyse *in vivo* de la fonction d'un inhibiteur pharmacologique de l'absorption intestinale du cholestérol, l'Ézetimibe, suggère que ce processus est assuré par un transporteur spécifique. S.W. Altmann *et al.* [2] ont entrepris l'analyse génomique exhaustive des 16 500 séquences exprimées (EST, *expressed sequence tags*) au niveau jéjunale chez le rat, en sélectionnant les régions présentant les caractéristiques attendues pour un transporteur de cholestérol et conservées chez la souris et l'homme. Un seul gène candidat, *NPC1-L1*, se dégage de cette analyse : il

partage 50 % d'homologies avec *NPC1*, un gène défectueux dans la maladie de Niemann-Pick autosomique récessive que caractérise l'accumulation de cholestérol dans les lysosomes [12, 13]. S.W. Altmann *et al.* [2] montrent également que contrairement à *NPC1* dont l'expression est ubiquitaire, *NPC1-L1* est exprimée principalement au niveau intestinal et dans une moindre mesure au niveau du foie, de la vésicule biliaire, de l'estomac, des testicules et des ovaires. Dans l'intestin, l'expression de *NPC1-L1* est maximale au niveau du duodénum et surtout du jéjunum proximal, alors qu'elle est minimale dans l'iléon. Cette expression est confinée à la bordure en brosse des entérocytes essentiellement au niveau apical (Figure 1).

Validation du rôle de NPC1-L1 *in vivo*

Pour déterminer le rôle physiologique exact de ce nouveau transporteur, S.W.

Altmann *et al.* [2] ont construit des souris déficientes en *NPC1-L1*. Ces animaux sont normolipémiques, et la seule caractéristique phénotypique qui les distingue de souris témoins est une moindre teneur hépatique en esters de cholestérol, ainsi qu'une réduction attendue de 69% des niveaux de cholestérol alimentaire absorbé lors d'un régime alimentaire standard. Cette diminution est du même ordre de grandeur que celle qui est observée chez des souris déficientes en *Cyp7a* ou *Cyp27* dont la sécrétion biliaire est altérée (→). Chez ces dernières, l'ajout d'acide cholique au régime alimentaire suffit à restaurer des valeurs normales d'absorption intestinale des lipides alimentaires. Ce n'est pas le cas pour les souris dépourvues de *NPC1-L1*, indiquant que la circulation entéro-hépatique des acides biliaires n'est pas

(→) m/s
1999, n° 12,
p. 1472

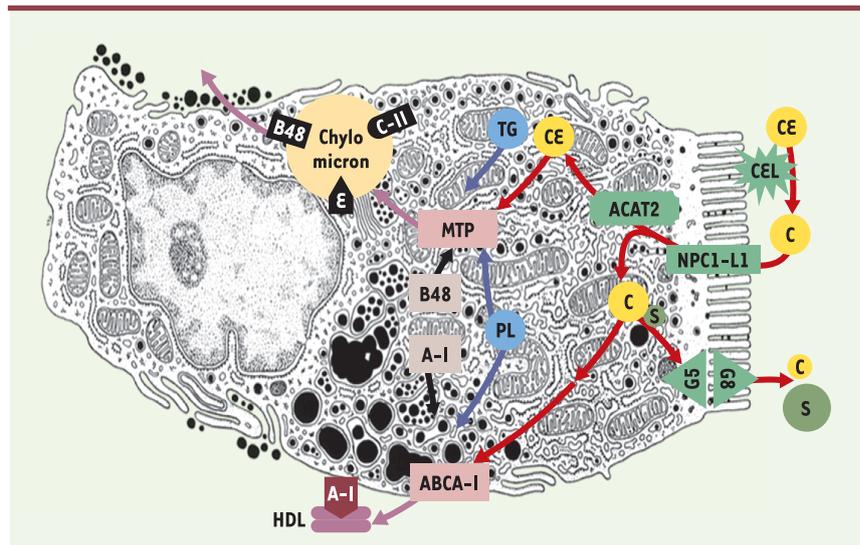


Figure 1. Étapes successives de l'absorption intestinale du cholestérol par l'entérocyte. Le cholestérol (C) issu de l'hydrolyse des esters de cholestérol (CE) par la carboxyl ester lipase (CEL) est absorbé par NPC1-L1 au niveau de la bordure en brosse des entérocytes. Une petite partie du cholestérol absorbé ressort de l'entérocyte soit au pôle apical via les transporteurs de stérols végétaux (S) ABCG5 et ABCG8 (G5, G8) soit au pôle basolatéral associé avec des phospholipides (PL) et de l'apolipoprotéine A-I (A-I) dans des lipoprotéines de haute densité (HDL) via le transporteur ABCA-1. La majeure partie du cholestérol absorbé est en fait ré-estérifiée par l'ACAT2 puis assemblée par la MTP à de l'apolipoprotéine B48 (B48) avec des PL et des triglycérides (TG) au sein des chylomicrons. Les chylomicrons sont sécrétés au pôle basolatéral entérocytaire.

altérée dans ce modèle animal et n'est par conséquent pas la cause de la diminution d'absorption observée [2].

La cible thérapeutique de l'Ézetimibe : NPC1-L1

L'Ézetimibe, qui diminue d'environ 70 %, l'absorption intestinale du cholestérol chez les souris témoins n'a pas d'effet chez la souris dépourvue de NPC1-L1, ce qui suggère fortement que NPC1-L1 est la cible moléculaire de cet agent thérapeutique. Malheureusement, les tentatives pour montrer une interaction directe entre Ézetimibe et NPC1-L1 se sont avérées infructueuses. Lorsque le régime alimentaire contient de l'acide cholique, qui favorise l'absorption intestinale des lipides et du cholestérol alimentaires, S.W. Altmann *et al.* [2] observent une diminution de l'ordre de 80 % des niveaux d'absorption du cholestérol chez les souris NPC1-L1 déficientes, alors que l'absorption des triglycérides est identique à celle des souris témoins. La diminution de l'absorption du cholestérol alimentaire chez la souris déficiente en NPC1-L1 semble

compensée par l'activation de l'expression des gènes *HMGC0A réductase* au niveau intestinal et *HMGC0A synthase* au niveau hépatique, tous deux impliqués dans la biosynthèse endogène du cholestérol.

L'ensemble de ces travaux permet de conclure que NPC1-L1, cible moléculaire très vraisemblable de l'Ézetimibe, est un élément central du mécanisme direct d'absorption entérocytaire du cholestérol. L'existence d'un niveau d'absorption basal chez la souris dépourvue de ce récepteur suggère que d'autres mécanismes directs d'absorption du cholestérol existent : il est très probable que d'autres protéines sont associées à NPC1-L1 dans ce processus d'absorption original. ♦

Intestinal cholesterol absorption and NPC1-L1

RÉFÉRENCES

1. Berge KE, Tian H, Graf GA, *et al.* Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000 ; 290 : 1771-5.
2. Altmann SW, Davis Jr. HR, Zhu L, *et al.* Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004 ; 303 : 1201-4.
3. Fayard E, Schoonjans K, Annicotte JS, Auwerx J. Liver receptor homolog 1 controls the expression of carboxyl ester lipase. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 35725-31.
4. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003 ; 14 : 233-40.
5. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, *et al.* Disruption of *Abcg5* and *Abcg8* in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 16237-42.
6. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, *et al.* Overexpression of *ABCG5* and *ABCG8* promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 671-80.
7. Plösch T, Kok T, Bloks VW, *et al.* Increased hepatobiliary and fecal cholesterol excretion upon activation of the liver X receptor is independent of ABCA1. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 33870-7.
8. Mulligan JD, Flowers MT, Tebon A, *et al.* ABCA1 is essential for efficient basolateral cholesterol efflux during the absorption of dietary cholesterol in chickens. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 13356-66.
9. Iqbal J, Anwar K, Hussain MM. Multiple, independently regulated pathways of cholesterol transport across the intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 31610-20.
10. Altmann SW, Davis Jr. HR, Yao X, *et al.* The identification of intestinal scavenger receptor class B, type I (SR-BI) by expression cloning and its role in cholesterol absorption. *Biochem Biophys Acta* 2002 ; 1580 : 77-93.
11. Lambert G, Amar MJA, Guo G, *et al.* The nuclear receptor FXR regulates the enterohepatic circulation of cholesterol. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 2563-70.
12. Davies JP, Levy B, Ioannou YA. Evidence for a Niemann-Pick C (NPC) gene family: identification and characterization of NPC1L1. *Genomics* 2000 ; 65 : 137-45.
13. Ioannou YA. Multidrug permeases and subcellular cholesterol transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 657-68.

NOUVELLE

Maladie immunoproliférative de l'intestin grêle associée à *Campylobacter jejuni*

Marc Lecuit, Felipe Suarez, Olivier Lortholary

La maladie des chaînes lourdes α ou IPSID : un lymphome du MALT intestinal

La maladie des chaînes lourdes α est aujourd'hui plus volontiers appelée «maladie immunoproliférative de l'intestin grêle» (d'où l'acronyme anglo-saxon IPSID pour *immunoproliferative small intestinal disease*). Cette pathologie, individualisée par B. Ramot en 1965 puis précisément décrite par M. Seligmann en 1968, constitue un sous-type de lym-

phome du MALT (*voir encadré*) et a été initialement décrite chez des patients vivant autour du bassin méditerranéen et au Moyen-Orient (d'où le nom de lymphome méditerranéen qui lui a aussi été donné) [1, 2]. Des cas ont aussi été rapportés chez des patients originaires de la plupart des pays en voie de développement, notamment d'Afrique noire [1-3]. Il semble qu'il

M. Lecuit, O. Lortholary :
Service des Maladies
Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Necker-Enfants
Malades, Université Paris 5,
et Institut Pasteur,
25, rue du Docteur Roux,
75015 Paris, France.
F. Suarez : Service
d'Hématologie Adulte,
Hôpital Necker-Enfants
Malades, Paris, France
mlecuit@pasteur.fr

s'agisse du lymphome extra-ganglionnaire le plus fréquent dans ces pays, même si sa prévalence semble avoir décliné ces dernières décennies [4]. L'IPSID atteint préférentiellement les adultes jeunes et correspond à une infiltration de l'intestin grêle par une population mixte de cellules d'aspect centrocytique et de plasmocytes qui sécrètent une chaîne lourde alpha d'immunoglobuline monotypique tronquée qui n'est pas associée à une chaîne légère. L'infiltration de la muqueuse intestinale conduit à une entéropathie exsudative et une malabsorption.