



INSTITUT PASTEUR

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Note de presse

Paris, le 23 juin 1998

Une nouvelle action pour une classe de médicaments

Des travaux de l'équipe de Bart Staels (U325 INSERM, dirigée par le Pr. Jean-Charles Fruchart), publiés dans "Nature" du 25 juin 1998, montrent que les fibrates, classe de médicaments hypolipémiants, auraient une action anti-inflammatoire vasculaire. Ces travaux suggèrent un effet vasculaire bénéfique des fibrates dans le traitement de l'athérosclérose et de la resténose.

Deux études scandinaves ont montré, ces dernières années, et sans pouvoir l'expliquer, qu'un traitement aux fibrates, classe de médicaments hypolipémiants, diminuait la formation de la plaque d'athérome (1). Le travail de Bart Staels et du Pr. Jean-Charles Fruchart (U325 INSERM, Université de Lille 2 et Institut Pasteur de Lille) en collaboration avec les équipes de Jacques Maclouf (U348 INSERM, dirigée par Sylviane Levy-Toledano) et d'Alain Tedgui (U141 INSERM, dirigée par Bernard Levy) apporte aujourd'hui une explication à cette constatation : les chercheurs montrent que les fibrates agissent au niveau de la paroi vasculaire où ils jouent un rôle anti-inflammatoire.

Les fibrates sont une classe de médicaments hypolipémiants : ils permettent de diminuer le taux des lipides sanguins. Ils sont utilisés depuis une dizaine d'années dans le traitement de certaines hyperlipidémies (2) et de l'athérosclérose. Ces molécules se lient à un récepteur, le PPAR α , présent dans le foie et impliqué dans la dégradation des acides gras (3). Le PPAR α joue naturellement un rôle de messenger qui permet à l'organisme de s'adapter à son environnement nutritionnel, notamment lors d'une ingestion importante d'acides gras. Les fibrates, molécules synthétiques qui se lient à ce récepteur, permettent de stimuler l'activité des PPAR α et donc de favoriser son action hypolipémiante.

Les chercheurs de l'INSERM montrent dans "Nature" que les récepteurs PPAR α sont présents également dans les cellules musculaires vasculaires, cellules qui participent à la formation des plaques d'athérome et à la resténose post-angioplastie (4). Quel rôle peuvent jouer ces récepteurs à ce niveau ? Ils inhibent la réponse inflammatoire de la paroi vasculaire qui est à l'origine du développement de la plaque d'athérome (cf encadré). Les chercheurs montrent, en effet, que les fibrates, en activant les PPAR α , inhibent *in vitro* la production des cytokines inflammatoires par les cellules musculaires vasculaires, telles que l'interleukine-6 (IL-6) et la prostaglandine. Ils inhibent également l'induction de l'expression d'un marqueur de l'inflammation des

cellules vasculaires, une enzyme appelée Cox-2 (cyclooxygénase).

Le mécanisme d'action de ces récepteurs PPARα dans la paroi vasculaire est également élucidé. Ils exercent leur activité anti-inflammatoire, au moins en partie, en interférant avec une voie de signalisation, appelée NFκB, connue pour être activée lors de la production des cytokines inflammatoires. Les PPARα inhibent la réponse inflammatoire en inhibant la voie de transcription de NFκB.

Cet effet anti-inflammatoire des fibrates est retrouvé chez l'homme. Les chercheurs ont comparé deux groupes de 19 patients présentant une même hyperlipidémie légère. Un seul de ces groupes est atteint d'occlusion coronarienne. Les chercheurs montrent que la concentration plasmatique en IL-6, marqueur de l'inflammation, est deux fois plus importante dans le groupe atteint. Traités par un type particulier de fibrates, les deux groupes voient logiquement leur taux de lipides diminuer du fait de l'effet hypolipidémiant du médicament. De plus, les chercheurs montrent que le médicament diminue aussi la concentration plasmatique en IL-6, avec une baisse plus importante dans le groupe atteint. Enfin, le traitement entraîne également une baisse de la concentration de deux autres facteurs de risque de l'occlusion coronarienne, le fibrinogène et la protéine CRP (C-reactive protein).

Ainsi, les fibrates présentent, en plus de leur activité hypolipidémiante bien connue, une activité anti-inflammatoire. Ce travail suggère un effet vasculaire bénéfique des fibrates dans le traitement de l'athérosclérose et de la resténose post angioplastie, maladies pour lesquelles l'activation des cellules musculaires vasculaires est un événement capital. Il laisse envisager un élargissement possible de la prescription des fibrates à des personnes atteintes de maladies coronariennes non liées à une hyperlipidémie.

1 - lésion des artères aboutissant à la formation de plaques constituées de dépôts lipidiques.

2 - comme l'hypercholestérolémie.

3 - le PPAR α intervient dans le contrôle de la concentration du HDL-cholestérol, qui empêche l'accumulation du « mauvais » cholestérol dans les artères.

4 - resténose post-angioplastie : réapparition d'un rétrécissement d'un vaisseau après remodelage de celui-ci.

L'athérosclérose est induite par un grand nombre de facteurs (hyperlipidémie, hypertension, tabagisme, certaines infections). En réponse à une exposition chronique à ces facteurs athérogènes, la paroi vasculaire s'active et entre dans un état d'inflammation : recrutement des macrophages qui captent les lipides et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (Interleukine-1, TNF) entraînant une prolifération cellulaire et une accumulation de lipides. D'autres cytokines (IL-6, prostaglandine) sont alors sécrétées par les cellules musculaires de la paroi vasculaire entretenant ainsi la réaction inflammatoire. Au bout du processus, une partie des cellules de la paroi se mettent en apoptose (mort cellulaire), les débris cellulaires s'accumulent et fragilisent la plaque d'athérome. La rupture de cette plaque conduit à l'infarctus du myocarde.

Pour en savoir plus :

"Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators."

B. Staels (1), W. Koenig (4), A. Habib (2), R. Merval (3), M. Lebret (2), I. Pineda Torra (1), P. Delerive (1), A. Fadel (1), G. Chinetti (1), J.C. Fruchart (1), J. Najib (1), J. Maclouf (2), A. Tedgui (3)

(1) U325 INSERM, Institut Pasteur de Lille

(2) U348 INSERM, hôpital Lariboisière et IFR "Circulation Lariboisière", Paris

(3) U141 INSERM, Paris

(4) University of Ulm, Allemagne

Nature, 25 juin 1998, vol 393, pp 790-793

Contact chercheurs

Bart Staels

U325 INSERM, Lille

Tél : 03 20 87 73 88

e-mail : Bart.Staels@pasteur-lille.fr

Jean-charles Fruchart

U325 INSERM, Lille

Tél : 03 20 87 73 52

e-mail : Jean-Charles.Fruchart@pasteur-lille.fr