



Note de presse

Paris, le 15 octobre 1999

Un nouvel éclairage sur le rôle d'agents infectieux dans l'athérosclérose

Les derniers travaux de l'équipe d' Alain Tedgui (unité 141 Inserm) font faire un pas en avant considérable dans la compréhension de l'athérosclérose et de ses relations avec des infections. Ils apportent des éléments de réponse à de nombreuses questions débattues ces dernières années sur le rôle de bactéries et virus dans l'athérosclérose, en montrant que ces agents infectieux induisent de l'athérosclérose en l'absence d'une molécule, l'interleukine 10, intervenant dans le processus inflammatoire. Dans l'immédiat, ces résultats obtenus chez la souris permettront de concevoir des études cliniques mieux à même de mettre en évidence le lien entre agents infectieux et athérosclérose. S'ils sont confirmés chez l'homme, ils ouvrent la voie à de nouveaux traitements à échéance relativement courte.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans les pays développés (32 % de la mortalité en France) et l'athérosclérose est à l'origine de la grande majorité d'entre elles. On sait que des composantes génétiques et environnementales (tabagisme, obésité, hypertension et taux élevé de cholestérol) jouent un rôle dans l'athérosclérose, mais divers indices suggèrent que des agents pathogènes interviendraient également dans la formation des plaques d'athérome (athérosclérose), ou la rupture de ces plaques (accident cardiovasculaire). Des bactéries, notamment *Chlamydia pneumoniae*, et des virus ont été détectés avec une fréquence anormalement élevée dans des plaques d'athérome. Ces agents infectieux pourraient agir comme co-facteurs de la maladie chez des personnes à risque, ou expliquer des athéroscléroses qui touchent des personnes ne présentant aucun facteur de risque.

Alain Tedgui, Ziad Mallat (unité 141 Inserm, dirigée par Bernard Lévy) et leurs collaborateurs ont montré chez des souris que des agents pathogènes induisent l'athérosclérose lorsqu'une cytokine anti-inflammatoire, l'interleukine 10 (IL-10) est absente. La production d'IL-10 est sous contrôle génétique. Dans l'espèce humaine, 50 à 60 % de la population est capable de produire des taux élevés de cette molécule. 40 à 50 % en produit des taux intermédiaires. Quant aux 5 à 10% restant, ils ne peuvent synthétiser que de faibles quantités d'IL-10.

L'équipe a travaillé sur une lignée de souris déficientes en IL-10, élevées dans un milieu où l'air est filtré - les animaux étant ainsi protégés des agents infectieux atmosphériques - et sous régime alimentaire entraînant la formation de plaques d'athérome. Ces dernières se sont avérées 3 fois plus grosses chez ces souris que chez des animaux produisant normalement de l'IL-10. Cela démontre le rôle de l'IL-10 dans la limitation des plaques d'athérome.

Les chercheurs se sont ensuite demandés quel serait le résultat si les souris étaient soumises aux agents pathogènes de l'atmosphère. Les mêmes expériences ont été reprises avec des groupes de souris déficientes et non déficientes en IL-10. Résultat : les souris déficientes en IL-10 présentent, comme dans la première expérience, des plaques d'athérome plus larges que celles des animaux normaux, mais, cette fois-ci, 30 fois plus larges. Autrement dit, l'exposition aux agents pathogènes de l'air ambiant multiplie par un facteur 10 les plaques d'athérome chez les souris déficientes en IL-10.

L'équipe d'Alain Tedgui s'est alors penchée sur la composition des plaques d'athérome (proportions de lipides, macrophages, fibres et cellules musculaires), qui est un facteur déterminant de la rupture des plaques. Celles des souris déficientes en IL-10 ont, proportionnellement, 4 fois moins de fibres de collagène que celles des souris normales, ce qui favorise la rupture. Ainsi, non seulement l'absence d'IL-10 entraîne un décuplement de la taille des plaques d'athérome en présence d'agents pathogènes atmosphériques, mais le risque de rupture de ces plaques est nettement plus élevé. De plus, la supplémentation des souris en IL-10 a permis d'obtenir une réduction importante de la taille des plaques.

Les travaux publiés par l'unité 141 jettent les bases d'études qui vérifieront si le risque de contracter des maladies cardiovasculaires est lié au niveau de production d'IL-10, chez l'homme. Ils ouvrent également la voie de travaux qui permettront peut-être de trancher la question de la responsabilité de certains agents infectieux dans l'athérosclérose.

Enfin, ces résultats, s'ils sont confirmés chez l'homme, ouvrent la perspective de nouveaux traitements de l'athérosclérose à échéance relativement courte, puisqu'il existe déjà de l'interleukine 10 recombinante, utilisée contre certaines pathologies.

Ces résultats à paraître dans la prochaine livraison de la revue *Circulation Research* font l'objet d'une procédure nouvelle, baptisée "publication ultra-rapide", instaurée pour des travaux importants. Seul l'abstract figurera dans la version imprimée de la revue, le texte intégral de l'article étant accessible sur internet.

POUR EN SAVOIR PLUS

Source

Protective role of Interleukin 10 in atherosclerosis

Ziad Mallat (1), Sandrine Besnard (1), Micheline Duriez (1), Virginie Deleuze (2), Florence Emmanuel (2), Michel F. Bureau (2), Fabienne Soubrier (2), Bruno Esposito (1), Hélène Duez (3), Catherine Fievet (3), Bart Staels (3), Nicolas Duverger (2), Daniel Sherman (2), Alain Tedgui (1)

(1) = unité 141 Inserm, Paris

(2) = UMR 133 CNRS/Rhône Poulenc Rorer

(3) = unité 325 Inserm, Lille

Circulation Research 1999, 85 : E17-E24 (www.circresaha.org)

Contacts chercheurs

Alain Tedgui et Ziad Mallat

Unité 141 Inserm " dynamique cardiocirculatoire, biologie de la paroi vasculaire "

Tél : 01 44 63 18 60

Fax : 01 42 81 31 28

M l : alain.tedgui@inserm.lrb.ap-hop-paris.fr

SITES INTERNET

www.circresaha.org

www.inserm.fr/athero/mi

Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris

Relations avec la presse et Partenariats medias

Tel. : 01 44 23 60 84/85/86

Fax : 01 45 70 76 81

e-mail : presse@tolbiac.inserm.fr