

Paris, le 9 janvier 2001

Deux classes de médicaments préviennent l'athérosclérose en stimulant la sortie du cholestérol des cellules

Les mécanismes moléculaires d'action de deux classes de médicaments, connus pour leurs vertus hypolipidémiantes, viennent d'être dévoilés grâce aux travaux du laboratoire de Jean-Charles Fruchart (Unité Inserm 325), publiés dans la revue « Nature medicine ». Ces molécules régulent le taux de HDL-cholestérol, en stimulant son transport hors des principales cellules accumulatrices du sang. L'« engorgement » lipidique et l'action inflammatoire de ces cellules sont ainsi empêchés. Résultat : le processus d'athérosclérose est stoppé.

Il y a deux ans, l'équipe de Jean-Charles Fruchart, directeur de l'Unité Inserm 325 « Analyse moléculaire des lipoprotéines et des interactions lipoprotéines-cellules », montrait que les fibrates, molécules synthétiques utilisées dans le traitement des dyslipidémies, en plus de leur action hypolipidémiante, exerçaient un effet anti-inflammatoire vasculaire. Les chercheurs expliquaient alors que c'était *via* leur association à une famille de récepteurs spécifiques, les PPAR* (alpha et gamma), que ces molécules agissaient. Ces résultats apportaient enfin une explication à l'action bénéfique des fibrates dans le traitement de l'athérosclérose. Cette pathologie, se caractérise en effet par une forte réaction inflammatoire au niveau de la paroi vasculaire, médiée par des cellules particulières de l'immunité : les macrophages.

Au cours des dernières années, l'utilisation des fibrates et des glitazones s'est généralisée dans le traitement respectivement des dyslipidémies et du diabète de type II, deux pathologies exposant aux risques d'athérosclérose. Cependant, des recherches américaines récentes ont suggéré que les glitazones, bien que bénéfiques sur le plan métabolique (action hypolipidémiante), provoquaient une aggravation des lésions de la paroi vasculaire, par accumulation de cholestérol dans les macrophages.

C'est pourquoi l'équipe de recherche de l'unité Inserm 325, coordonnée par Bart Staels, a souhaité vérifier cette influence supposée des activateurs de récepteurs PPAR (fibrates et glitazones) sur la formation des macrophages engorgés de cholestérol, qualifiés de spumeux**.

A partir de diverses préparations de monocytes circulants - cellules humaines de sang, précurseurs des macrophages -, les chercheurs ont finalement réussi à montrer que ni l'activation de PPAR α (par les fibrates) ni celle des PPAR γ (par les glitazones) n'induisait la formation des macrophages spumeux.

* *Peroxisom proliferator-activator receptor*, récepteurs nucléaires présents dans de nombreux tissus (foie, muscle, rein)

** En raison de leur aspect, en microscopie. Les macrophages apparaissent entourés d'écume.

Les fibrates et les glitazones ne sont donc pas responsables de maladie iatrogène*** (ils n'induisent pas la formation des plaques d'athérome). Après cette démonstration essentielle pour l'utilisation de ces médicaments, l'équipe de Bart Staels a choisi d'étudier l'effet de ces mêmes fibrates et glitazones, non plus sur l'afflux du cholestérol dans le sang jusqu'aux macrophages, mais sur « l'évacuation » du cholestérol de ces macrophages vers le foie, où il est ensuite dégradé.

Dans cette situation, et en présence de fibrates et de glitazones, les chercheurs de l'Inserm ont mis en évidence une augmentation de l'expression du gène du transporteur spécifique du cholestérol, ABCA1. Ils soulignent en particulier le rôle de cible indispensable joué par ce gène pour le récepteur PPAR γ , lors des premières étapes de la voie de transport du cholestérol vers le foie.

L'élucidation du mécanisme de cette voie de transport et la mise en évidence de la fonction-clé occupée par le gène ABCA1 dans la régulation du taux de cholestérol sanguin, devrait fournir des perspectives intéressantes en termes de recherches thérapeutiques.

Ces travaux mettent pour la première fois en lumière l'implication déterminante d'ABCA1 dans le transport du cholestérol de la circulation sanguine vers le foie. Ils permettent de comprendre comment le cholestérol sort des cellules accumulatrices du sang, *via* l'activation d'ABCA1 par les fibrates et les glitazones. Ces dernières molécules assurent en fait le rôle d'« éboueurs » de cholestérol, et, par conséquent, induisent une action protectrice contre l'athérosclérose, une des premières causes de mortalité dans les pays développés.

- **Pour en savoir plus**

- **« PPAR α et PPAR γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway »**

Giulia Chinetti (1), Sophie Lestavel (1), Virginie Bocher (1), Alan T. Remaley (2), Bernadette Neve (1), Inés Pineda Torra (1), Elisabeth Teissier (1), Anne Minnich (3), Michael Jaye (3), Nicolas Duverger (4), H. Bryan Brewer (2), Jean-Charles Fruchart (1), Véronique Clavey (1), Bart Staels. (1)

(1) Unité 325 Inserm/ Institut Pasteur/Université Lille II, Lille, France

(2) National Institute of Health, Lung and blood institute, Bethesda, Maryland, USA

(3) Aventis Pharma, Collegeville PA 19426, USA

(4) Core Genomics and cardiovascular departments, Aventis Pharma, Vitry-sur-Seine, France

Nature medicine, janvier 2001, vol 7, n^o 1, pp41-47

- **Contact chercheurs**

Jean-Charles Fruchart

Unité Inserm 325 « Analyse moléculaire des lipoprotéines
et des interactions lipoprotéines-cellules »

Tel : +33 3 20 87 77 52

Fax : +33 3 20 87 73 60

e-mail : jean-charles.fruchart@pasteur-lille.fr

Bart Staels

Unité Inserm 325

Tel : +33 3 20 87 73 88

Fax : +33 3 20 87 73 60

e-mail : bart.staels@pasteur-lille.fr

***Maladie iatrogène : déclenchée par un médicament