



**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Paris, le 14 avril 2005

Information presse

Des médicaments plus efficaces contre la maladie de Crohn

Quelque 200 000 personnes en France sont atteintes de maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), dont 120 000 maladies de Crohn. En dévoilant le mécanisme d'action des 5-aminosalicylés (5-ASA), anti-inflammatoires spécifiques prescrits chez 85% des patients atteints de MICI, les travaux menés par l'équipe Inserm de Pierre Desreumaux et publiés dans le *Journal of Experimental Medicine* ont déjà permis la mise au point de dizaines de nouvelles molécules. Celles-ci devraient rapidement aboutir à des traitements plus ciblés, donc plus efficaces.

Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, ces pathologies d'origine peu connue sont invalidantes, durent toute la vie, touchent essentiellement des malades jeunes et sont caractérisées par des douleurs abdominales, de la diarrhée, un amaigrissement, une altération de l'état général. Elles peuvent se compliquer d'abcès, de fistule, voire d'occlusion.

Les 5-aminosalicylés (5-ASA) sont les traitements prescrits chez 85% des patients atteints de MICI en raison de leur bonne tolérance et du peu d'effets secondaires de ces médicaments. Ils représentent un marché annuel de plus de 500 millions d'euros. Leur action anti-inflammatoire ayant été découverte par hasard, leur mécanisme d'action restait inconnu à ce jour.

Parallèlement, on sait depuis 10 ans que le PPAR γ (récepteur activé pour les proliférateurs des peroxyosomes gamma) joue un rôle clé dans la régulation de l'inflammation intestinale induite par les bactéries. L'équipe de Pierre Desreumaux a en effet montré en 2001 avec une équipe américaine que lorsqu'une bactérie arrive sur l'épithélium intestinal, elle induit une inflammation, laquelle est régulée par ce récepteur PPAR γ .

Les travaux menés par les équipes Inserm en collaboration avec la société pharmaceutique italienne Giuliani ont isolé le PPAR γ , afin de mettre en lumière le mécanisme permettant au médicament d'exprimer son action anti-inflammatoire ; plus précisément, les chercheurs voulaient savoir si les effets anti-inflammatoires du 5-ASA étaient dépendants ou non de l'expression de PPAR γ par les cellules épithéliales.

Résultats

Ces travaux ont montré qu'après administration orale de 5-ASA et passage dans le cytoplasme de la cellule épithéliale, le 5-ASA se lie à PPAR γ provoquant le passage de ce récepteur du cytoplasme vers le noyau de la cellule. Dans le noyau de la cellule, PPAR γ est

alors capable d'attirer des co-activateurs, c'est-à-dire des facteurs nécessaires à son activité, lui permettant alors de se lier à l'ADN de la cellule et de provoquer l'expression de gènes à fonction anti-inflammatoire.

Cette meilleure connaissance du mécanisme d'interaction entre le 5-ASA et PPAR γ a d'ores et déjà permis de développer une dizaine de nouvelles molécules dérivées du 5-ASA ayant une affinité renforcée pour le récepteur PPAR γ . Leurs fonctions anti-inflammatoires seront testées *in vitro* sur des cellules épithéliales intestinales humaines et *in vivo* chez la souris dans des modèles de colite expérimentale.

Ces travaux ouvrent des perspectives proches pour le développement de salicylés de deuxième génération ayant une activité renforcée. « *Une dizaine de nouvelles molécules seront disponibles d'ici la fin de l'année 2005 pour des essais cliniques. Etant donné que ces nouvelles molécules sont issues de traitements déjà existants, on peut espérer un délai de mise sur le marché d'environ 5 ans* » estime Pierre Desreumaux. D'autre part, le dosage de PPAR γ dans le côlon des malades atteints de MICI pourrait être utilisé comme un marqueur biologique permettant de sélectionner les malades répondeurs au traitement.

De plus, d'autres études sont en cours pour déterminer si les fonctions anti-cancéreuses du 5-ASA, bien documentées au cours des MICI, sont aussi dépendantes de PPAR γ .

- **Source**

“Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on PPAR γ ”.

Christel Rousseaux(1), Bruno Lefebvre(2), Laurent Dubuquoy(3), Philippe Lefebvre(2), Olivier Romano(1), Johan Auwerx(3), Daniel Metzger(3), Walter Wahli(4), Béatrice Desvergne(4), Gian Carlo Naccari(5), Philippe Chavatte(6), Amaury Farce(6), Philippe Bulois(1), Antoine Cortot(1), Jean Frédéric Colombel&Pierre Desreumaux(1)

(1) Inserm 0114, Physiopathologie des Maladies Inflammatoires Intestinales, CHU Lille

(2) Inserm U459, Faculté de Médecine, 1 place Verdun 59045 Lille cedex

(3) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) Inserm/CNRS/Université Louis Pasteur, 67404 Illkirch

(4) Centre Intégratif de Génomique, Pôle de Recherche National « Aux frontières de la Génétique » Université de Lausanne, Lausanne CH 1015, Suisse

(5) Giuliani SpA, Milan, Italie

(6) Laboratoire de Chimie Thérapeutique EA1043, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 59006 Lille, France

Journal of Experimental Medicine. 2005 ; 201(8)

- **Contact Chercheur**

Pierre Desreumaux

Directeur de l'Equipe 114

« Physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin »

Inserm-Université de Lille 2

Hôpital Swynghedauw, rue Verhaeghe

59037 Lille cedex

Tel. : 03 20 44 55 48/03 20 44 47 14

pdesreumaux@chru-lille.fr

→ Joignable à ces numéros à partir du 21 avril 2005, avant cette date merci de prendre contact avec le service de presse au 01 44 23 60 73