

MECANISMES DES HYPERLIPIDEMIES PROVOQUEES PAR LA CICLOSPORINE A

Docteur Yann GUEGUEN

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. IRSN, B.P. n°17, F 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, FRANCE. e-mail : yann.queguen@irsn.fr

Abréviations :

Apo, apolipoprotéine; AC, acide cholique; ACDC, acide chénodéoxycholique; CYP, cytochrome P450; CsA, ciclosporine A; HMGR, HMG-CoA réductase, LDL-R, récepteur des LDL; SRBI, scavenger receptor type B class I.

Résumé

Le succès des greffes d'organes a été rendu possible grâce à l'administration de médicaments immunosuppresseurs permettant la diminution de la réaction immunitaire à l'encontre du greffon afin de diminuer son rejet par le receveur.

Néanmoins, la résolution de ces problèmes à court terme a conduit à l'émergence de causes plus chroniques de morbidité et de mortalité. Les immunosuppresseurs sont responsables de différents effets secondaires, pouvant conduire au développement de pathologies cardiovasculaires qui sont devenues la cause majeure de décès chez les transplantés. En effet, l'hyperlipidémie observée chez de nombreux patients soumis à un traitement immunosuppresseur peut conduire au développement d'athérosclérose et à la formation d'athéromes. La ciclosporine A (CsA) est l'un des immunosuppresseurs les plus utilisés dans le traitement du rejet de greffe.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux effets des immunosuppresseurs sur la biosynthèse des acides biliaires qui est la voie principale de dégradation du cholestérol. En effet, l'inhibition de cette voie de biosynthèse et notamment de certaines enzymes à P450 clés dont le CYP27A1 pourrait contribuer à l'augmentation de la cholestérolémie. Les immunosuppresseurs seraient également responsables de modifications de l'activité de certains récepteurs de lipoprotéines (LDL récepteur) ou de la sécrétion de différentes apolipoprotéines impliquées dans le transport du cholestérol et des triglycérides par les lipoprotéines. Enfin, l'hypertriglycéridémie plus fréquemment observée après certains traitements immunosuppresseurs serait en partie causée par des modifications de la synthèse et de la dégradation des triglycérides impliquant la lipoprotéine lipase ou certaines apolipoprotéines qui servent de corépresseur (apoCIII) ou de coactivateur (apoCII) de l'hydrolyse des triglycérides.

Mots clés : Immunosuppresseurs, greffe d'organe, ciclosporine A, hyperlipidémie, cholestérol, triglycérides, acides biliaires.

Mode d'action

Depuis son introduction dans les années 1970s, la ciclosporine A (CsA) a pris une part prépondérante dans la thérapie immunosuppressive pour la prévention du rejet de greffes d'organes. La CsA est un cyclopeptide lipophile, composé de 11 acides aminés, isolé à partir du champignon *Trichoderma reesei*.

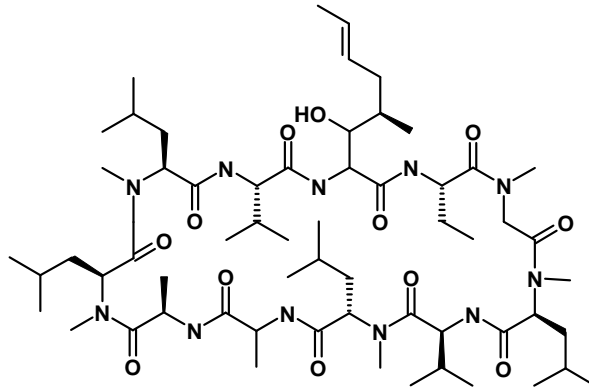


Figure 1 : Structure chimique de la Ciclosporine A (CsA)

Son action inhibitrice est due à sa capacité à inhiber la calcineurine, une sérine-thréonine phosphatase calcium dépendante dont les effets régulateurs agissent sur de nombreux gènes. Après diffusion à travers la membrane des cellules cibles -les lymphocytes T- la CsA se fixe sur son récepteur, une protéine cytosolique soluble, la cyclophiline (Handschumacher, 1984). Le complexe CsA-cyclophiline agit alors sur la calcineurine pour inhiber son activité enzymatique. Le substrat de la calcineurine -*le facteur nucléaire des cellules T activées*- (Emmel, 1989) ne peut donc plus pénétrer dans le noyau et initier la production autocrine d'IL-2. La prolifération des lymphocytes devient impossible et l'expansion clonale nécessaire à la mise en place de la réaction immunitaire est bloquée (Jain, 1992). La transcription de nombreux autres gènes est modifiée dont celle du récepteur de l'interleukine-2, de la nitrite oxyde synthétase (NOS) (Almawi and Melemedjian, 2000).

Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont l'insuffisance rénale aiguë, réversible et dose dépendante pouvant simuler une crise de rejet chez le transplanté ou une néphrotoxicité chronique avec fibrose interstitielle (Paul, 1998)

En clinique, l'hypertension artérielle est également très souvent observée (40 à 100 % des patients), les augmentations de pression sanguine provenant d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Les mécanismes complexes de cette vasoconstriction générale provoqueraient dans le rein une diminution de la filtration glomérulaire et de l'excrétion sodique. D'autres effets secondaires ont été décrits. Des signes modérés de neurotoxicité sont observés chez 10 à 28 % des patients sous forme de tremblements, névralgies ou neuropathies périphériques. Ces symptômes liés au traitement sont réversibles chez la plupart des patients après diminution du dosage. Il a également été observé une hypercholestérolémie chez 2/3 des patients traités par la CsA après un an de traitement (Kahan et coll, 1998 ; Paul, 1998). L'hyperlipidémie est un effet secondaire commun à de nombreux immunosuppresseurs tels que la rapamycine, le tacrolimus ou l'everolimus bien qu'ils agissent par des mécanismes différents.

Les pathologies cardiovasculaires sont devenues la principale cause de morbidité chez les patients ayant bénéficié de transplantation d'organes. Ces patients présentent fréquemment une hyperlipémie post-transplantatoire caractérisée par une élévation persistante du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides, et une diminution du HDL-cholestérol (Mathé et coll, 1992).

1. Effets hyperlipémiants des immunosuppresseurs

Les causes de l'hyperlipémie chez les patients greffés sont probablement multifactorielles, tenant au comportement alimentaire, à des causes génétiques mais probablement aussi aux effets indésirables du traitement immunosuppresseur par les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) ou les macrolides apparentés aux rapamycines (rapamycine, everolimus).

La prévalence de ces anomalies varie selon l'étude et l'immunosuppresseur. Une hypertriglycéridémie est observée dans au moins 50 % des cas et une hypercholestérolémie dans au moins 20-30 % des cas.

La ciclosporine (CsA) administrée seule à des sujets qui n'ont pas reçu de transplantation est capable d'augmenter la cholestérolémie totale et le LDL-cholestérol, ce qui va dans le sens d'une propriété de la molécule elle-même (Ballantyne et coll, 1989).

Tableau 1 : Augmentation moyenne du cholestérol total et des triglycérides (exprimée en pourcentage) chez les patients traités par la ciclosporine, le tacrolimus, la rapamycine et l'everolimus.

Immunosuppresseurs	Cholestérol total	Triglycérides	Références
Ciclosporine	15-20 %	15-20 %	Kasiske1991
	30 %	69 %	Ichamaru 2001
Tacrolimus	16 %	44 %	Taylor 2001
Rapamycine	32 %	28 %	EPAR, CPMB 2001
	50 %	95 %	Morrisset 2002
Everolimus	60 %	100 %	Kovarick 2002

Si le développement de nouveaux immunosuppresseurs a permis de s'affranchir de la néphrotoxicité, l'hyperlipémie persiste comme un effet indésirable commun à ces différentes molécules avec des pourcentages d'augmentation des lipides qui sont de même ordre (Tableau 1). Cet effet peut être maîtrisé par un traitement hypolipémiant et par des mesures diététiques appropriées et parfois par l'interruption du traitement associé (corticoïdes). Bien qu'il n'y ait pas encore de consensus sur la conduite à tenir à l'égard de ces hyperlipémies induites, la tendance est de les traiter par la fluvastatine ou la pravastatine qui n'entrent pas en concurrence avec les voies métaboliques sollicitées par les inhibiteurs de calcineurine. Si l'hypertriglycéridémie est prédominante c'est l'atorvastatine qui est préférée.

La connaissance des mécanismes de ces hyperlipémies est encore fragmentaire pourtant elle pourrait peut-être contribuer à limiter cet effet lors de la recherche et du développement de nouvelles molécules. C'est pourquoi, nous examinons dans cette revue les mécanismes du catabolisme du cholestérol et du transport des triglycérides susceptibles d'être perturbés par la CsA.

2.Effets sur le catabolisme du cholestérol

Cette voie métabolique est différente selon les espèces, nous détaillerons uniquement le métabolisme chez l'homme (ou le hamster) mais pas chez les modèles murins. La dégradation du cholestérol par la biosynthèse des acides biliaires permet l'élimination d'une grande partie

du cholestérol ingéré quotidiennement. Elle a lieu *via* 2 voies majeures : la voie classique (ou neutre) initiée et principalement régulée par la cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) et la voie alternative (ou acide) initiée par la stérol 27-hydroxylase (CYP 27A1) (pour revue voir Souidi et coll., 2001). Les CYP7B1 (oxystérol 7 α -hydroxylase) et CYP8B1 (stérol 12 α -hydroxylase) jouent également un rôle important dans la transformation du cholestérol en acides biliaires qui met en jeu de nombreuses autres enzymes hépatocytaires (Princen et coll., 1997). Les acides biliaires primaires ainsi formés sont l'acide cholique hydrophile (AC) et l'acide chénodésoxycholique hydrophobe (ACDC).

2.1. La voie neutre (ou classique)

2.1.1. La cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1)

La cholestérol 7 α -hydroxylase a été détectée uniquement dans le foie ; elle est spécifique de la 7 α -hydroxylation du cholestérol. Il existe 7 polymorphismes identifiés, et certains sont directement associés au taux de LDL-cholestérol (Cohen et coll., 1992). La pathologie la plus connue qui serait associée à une diminution de l'activité CYP7A1, est la lithiase biliaire cholestérolique qui résulte d'un taux élevé de cholestérol, qui précipite et forme des calculs dans la vésicule biliaire (Erlinger, 1994). La déficience en **CYP7A1** chez la souris entraîne une diminution du métabolisme biliaire, lipidique et vitaminique (vitamines D et E). La supplémentation en acide cholique diminue la mortalité de ces souris (Ishibashi et coll., 1996).

Parmi les différents immunosuppresseurs responsables d'hypercholestérolémie, seul l'effet de la CsA a été évalué sur l'activité CYP7A1 qui ne subit pas de variation significative (Princen et coll., 1991 ; Souidi et coll., 1999).

2.1.2. la stérol 12 α -hydroxylase (CYP8B1).

La stérol 12 α -hydroxylase (CYP8B1) est l'enzyme déterminant le type d'acides biliaires primaires synthétisés. Si elle est inactive, la formation d'acide chénodéoxycholique (ACDC) (hydrophobe) est privilégiée. En conséquence les enzymes initiatrices du métabolisme des acides biliaires, CYP7A1 et CYP27A1 sont réprimées par l'ACDC.

Toutefois, aucun effet des immunosuppresseurs n'est décrit à ce jour sur l'expression ou l'activité de cette enzyme.

2.2. La voie acide (ou alternative)

L'importance de cette seconde voie a été établie plus récemment, elle contribue à environ 50 % de la biosynthèse des acides biliaires et conduit préférentiellement à la formation d'ACDC (Princen et coll., 1991; Vlahcevic et coll., 1997).

2.2.1. La stérol 27-hydroxylase (CYP27A1)

La stérol 27-hydroxylase, située dans la membrane interne des mitochondries, initie la voie acide de la biosynthèse des acides biliaires à partir du cholestérol mais métabolise également différents oxystérols. Cette enzyme a une large spécificité de substrats comprenant différents oxystérols en plus du cholestérol. Le CYP27A1 n'est pas localisé uniquement dans le foie mais également dans différents tissus ou cellules comme les poumons, l'intestin, les artères, les surrénales, les ovaires, les testicules, les cellules endothéliales, les macrophages et les fibroblastes (Anderson et coll, 1989 ; Crisby et coll, 1997 ; Rennert et coll, 1990 ; Reiss et coll, 1997). Il existe de nombreuses mutations responsables d'une déficience en CYP27A1 hépatique et extra-hépatique qui conduisent à une xanthomatose cérébrotendineuse caractérisée par l'accumulation de lipides et de cholestérol ce qui aboutit à une athérosclérose accélérée, des dysfonctionnements neurologiques, une cataracte ou le développement de xanthes dans le cerveau, les poumons et les tendons (Salen et coll., 1987).

La stérol 27-hydroxylase est considérée comme une enzyme anti-athérosclérotique car elle facilite non seulement l'élimination du cholestérol mais inhibe également sa synthèse et son apport extra-cellulaire (Shanahan et coll, 2001 ; Esterman et coll., 1983). Ainsi, chez les souris *cyp27a1*^{-/-} la biosynthèse hépatique de cholestérol est augmentée ainsi que l'expression de l'HMG-CoA réductase (HMGR), du récepteur des LDL (LDL-R) et des HDL (SRBI) (Repa et coll., 2000).

La CsA inhibe de façon compétitive l'activité stérol 27-hydroxylase (Princen et coll., 1991 ; Winegar et coll., 1996 ; Souidi et coll., 1999). Or le 27-hydroxycholestérol est probablement un oxystérol important dans la régulation de l'homéostasie du cholestérol (Figure 2). La diminution de la concentration du 27-hydroxycholestérol limiterait le rétrocontrôle négatif qu'il exerce sur l'expression de l'HMGGR (Axelson et Larsson 1995 ; Javitt 1994). De plus quand des macrophages exprimant CYP27A1 sont exposés à une inhibition par la CsA, on

observe une accumulation de cholestérol dans ces cellules (Diczfaluzzy et coll., 1996). Cette inhibition de CYP27A1 aboutirait non seulement à un catabolisme diminué du cholestérol mais aussi à une augmentation de sa synthèse liée à l'augmentation d'expression de l'HMGR. L'inhibition de CYP27A1 se traduit aussi par une diminution d'ACDC alors que le taux d'acide cholique (AC) n'est pas affecté (Mizuta et coll., 1999).

2.2.2. L'oxystérol 7 α -hydroxylase (CYP7B1)

L'oxystérol 7 α -hydroxylase (CYP7B1) est initialement identifiée comme une enzyme participant à la biosynthèse des neurostéroïdes dans le cerveau. Le CYP7B1 est également exprimé dans le foie, les fibroblastes et les ovaires de rat (Chiang, 1998). Son importance dans la biosynthèse des acides biliaires a été établie plus récemment du fait de sa capacité à métaboliser des oxystérols, intermédiaires de la biosynthèse des acides biliaires dont le 27-hydroxycholestérol.

Cette enzyme de la voie alternative de la biosynthèse des acides biliaires est également inhibée par la CsA (Souidi et coll., 2000) ce qui expliquerait en partie la diminution de la biosynthèse de l'ACDC en présence de CsA.

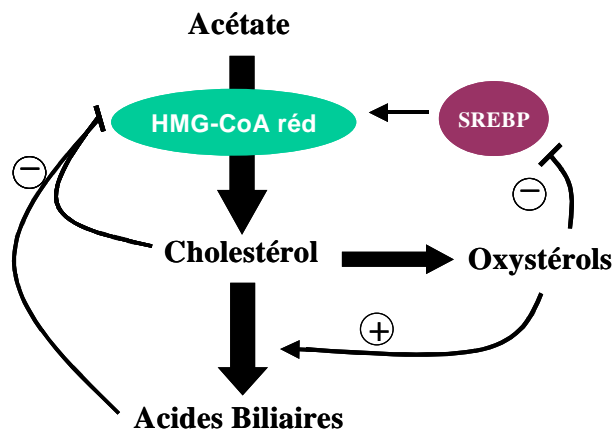


Figure 2 : Représentation schématique de la régulation de l'HMG-CoA réductase et ses relations avec la biosynthèse du cholestérol et des acides biliaires

3. Effets sur les récepteurs des lipoprotéines

3.1. Le récepteur des LDL

Le récepteur des LDL (LDL-R) permet la capture par le foie des lipoprotéines riches en cholestérol, par l'intermédiaire des apolipoprotéines B et E. Il est régulé par certains oxystérols et par le cholestérol lui-même et participe ainsi à l'homéostasie du cholestérol plasmatique (Brown et Goldstein, 1986). En dehors de ce rôle essentiel permettant l'apport de cholestérol aux cellules, le LDL-R facilite également la diminution du LDL-cholestérol plasmatique (Nimpf et Schneider, 2000).

Le LDL-R est exprimé dans différents types cellulaires. Néanmoins, il n'est pas exprimé dans l'intima d'artères normales ou athérosclérotiques humaines (Luoma et coll., 1994). L'absence d'expression de l'ARNm et de la protéine pourrait être expliquée par l'inhibition du LDL-R à cause d'une forte concentration de LDL-cholestérol dans le liquide extra-cellulaire artériel (Hiltunen et Yla-Hertulla, 1998).

Le LDL-R est également sensible à l'action de la CsA qui diminue son expression ainsi que son activité (Winegar et coll., 1996 ; Rayyes et coll., 1996). En plus de l'inhibition de la dégradation du cholestérol (CYP27A1) cet effet sur le récepteur des LDL, pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du taux de cholestérol plasmatique observé après traitement par la CsA.

3.2. Le récepteur des HDL

Depuis 1996, SR-BI (scavenger receptor class B type I) a été identifié comme un récepteur actif des HDL (Acton et coll., 1996). Il reconnaît les apolipoprotéines sur la surface des particules HDL incluant leur composant majeur, l'apoAI. Cette protéine trans-membranaire est exprimée dans le foie mais aussi dans l'intestin, le tissu adipeux et les poumons et dans les macrophages (Rigotti et coll., 1997).

La surexpression hépatique de SR-BI chez les souris diminue fortement les HDL plasmatiques et augmente le taux de cholestérol biliaire (Kozarsky et coll., 1997). Alors que chez des souris dont le gène codant pour SR-BI est invalidé, on observe une augmentation de

la cholestérolémie (Rigotti et coll., 1997). Ainsi SR-BI permet la capture par le foie des HDL mais favoriserait également l'efflux de cholestérol libre. Si SR-BI a un rôle similaire dans le métabolisme des lipoprotéines chez la souris et chez l'homme, SR-BI pourrait influencer le développement et la progression de l'athérosclérose et serait un candidat potentiel comme cible thérapeutique. Toutefois, aucun effet des immunosuppresseurs n'est décrit à ce jour sur l'expression ou l'activité du récepteur HDL.

4. Effets sur le transport des acides biliaires et des lipoprotéines

4.1. Transport des acides biliaires

Les immunosuppresseurs ont aussi une action sur les transporteurs des acides biliaires. Une étude récente a démontré que la CsA diminue le flux ainsi que l'excrétion biliaire de cholestérol (Deters et coll., 2001 ; Deters et coll., 2002). De plus, la CsA est responsable chez le rat d'une diminution de l'expression de MRP2 (multidrug resistance-associated protein) impliqué dans l'efflux des acides biliaires alors que l'expression de OATP (organic anion transfer protein) est augmentée (entrée de sels biliaires dans l'hépatocyte) conduisant probablement à l'accumulation de métabolites toxiques dans l'hépatocyte (Bramow et coll., 2001). Dans cette étude, l'expression d'autres transporteurs des acides biliaires tels que NTCP (Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide) ou BSEP (bile salt export pump) n'est pas modifiée. Sachant que chez l'homme MRP2 est régulé par les récepteurs nucléaires FXR et PXR (Kast et coll., 2002), les immunosuppresseurs pourraient donc agir *via* ces récepteurs nucléaires. Différentes études ont montré que l'activation de FXR *in vivo* est associée à une diminution du taux de triglycérides plasmatiques (Kast et coll., 2001 ; Sinal et coll., 2000 ; Maloney et coll., 2000).

4.2. Transport du cholestérol et des triglycérides

Les apolipoprotéines (apo) jouent un rôle clé dans le transport du cholestérol et des triglycérides du fait de leur reconnaissance par les récepteurs cellulaires (apoB, E, AI) et de leur rôle d'activateurs ou d'inhibiteurs enzymatiques (apoAI et CIII).

ApoB :

L'apoB100 est l'apolipoprotéine qui répond le plus à la CsA. C'est l'apolipoprotéine majeure des VLDL, qui transportent les triglycérides, et des LDL, qui transportent le cholestérol. Elle est corrélée de façon positive avec le LDL-cholestérol, c'est-à-dire la fraction athérogène du cholestérol. L'hypercholestérolémie due à la CsA et la RAPA est associée à une concentration élevée de LDL-cholestérol et à une augmentation de LDL-apoB100 probablement due à une diminution du catabolisme des lipoprotéines contenant l'apoB100. Chez les patients traités par la RAPA, une valeur élevée de VLDL-apoB100 est également observée. L'analyse cinétique montre que cela est dû à une réduction du catabolisme des VLDL-apoB100 plutôt qu'à une augmentation de la synthèse (Hoogeven et coll., 2001). Ceci expliquerait en partie l'hypertriglycéridémie causée par la RAPA.

ApoCIII :

L'apoCIII est également significativement augmentée par la CsA. Or l'apoCIII est un inhibiteur de la lipoprotéine lipase, laquelle diminue chez les patients transplantés aboutissant à une diminution de l'hydrolyse des triglycérides des VLDL ce qui pourrait participer à l'hypertriglycéridémie observée après transplantation. En effet, l'augmentation des triglycérides est du même ordre de grandeur que celle de l'apoCIII en présence de CsA (Tur et coll., 2000).

ApoAI :

L'apoAI est l'apolipoprotéine principale des HDL. Elle augmente l'activité enzymatique de la lécithine cholestérol acyl transférase (conversion du cholestérol en esters de cholestérol) qui joue un rôle fondamental dans le transport inverse du cholestérol. Les effets antiathérogènes des HDL sont partiellement médiés par l'apoAI (Rubin et coll, 1991). Récemment Claudel et coll. (2002) ont démontré que certains acides biliaires répriment l'expression de l'apoAI dans des hépatocytes d'origine humaine. Etant donné les effets des immunosuppresseurs sur la biosynthèse des acides biliaires, l'expression de l'apoAI pourrait être également altérée.

L'effet de la RAPA sur l'apoAI n'est pas clairement établi : le taux d'apoAI augmente de plus de 50% chez certains patients alors qu'il ne varie pas chez d'autres (Morissett et coll., 2002 ; Gonzalez-Amieva et coll., 2000).

ApoE :

L'apoE est principalement retrouvée dans les chylomicrons, les IDL et les VLDL permet leur reconnaissance par le LDL-R. Le polymorphisme de l'apoE est un facteur influençant le développement de l'hyperlipidémie après transplantation. Les sujets porteurs du génotype apoE3/E2 ont un taux plasmatique de triglycérides plus élevé que tous les autres génotypes (Gonzalez-Amieva et coll., 2000). Toutefois, la concentration plasmatique de cette apolipoprotéine ne varie pas après traitement par la CsA.

Apo (a) :

L'apo(a), un composant majeur des particules Lp(a) peut également favoriser le développement de maladies cardiovasculaires et notamment la thrombose en interférant avec la conversion du plasminogène en plasmine à la surface des cellules endothéliales. Les lipoprotéines Lp(a), contenant également l'apoB, semblent jouer un rôle important dans le développement des maladies cardiovasculaires. Une augmentation plasmatique de Lp(a) favorise l'athérosclérose du fait de sa forte teneur en cholestérol estérifié.

La CsA provoque une augmentation de Lp(a) et une augmentation de la susceptibilité des LDL à l'oxydation (Andany et coll., 2001). Par ailleurs, des études cinétiques montrent que le traitement par la RAPA réduit la clairance des VLDL et des LDL.

5. Mécanisme de l'hypertriglycéridémie

La concentration physiologique de triglycérides est de 0,3 à 1,4 g/l (ou 0,33 à 1,58 nmol/l) et est supérieur à 2 g/l (2,26 nmol/l) en cas d'hypertriglycéridémie. Les triglycérides sont soit d'origine exogène, apportés par l'alimentation, soit d'origine endogène et principalement synthétisés par le foie :

(1) Les graisses alimentaires sont secrétées par les cellules intestinales sous forme de chylomicrons grâce à la participation de l'apoB48. Les triglycérides situés dans le cœur des chylomicrons sont alors hydrolysés en acides gras libres et glycérol par la lipoprotéine lipase (LPL) à l'aide de l'apoCII qui sert de cofacteur, produisant ainsi des remnants de chylomicrons. Ces remnants sont captés par le foie à l'aide du récepteur LRP (LDL-like

receptor protein). La lipoprotéine lipase hydrolyse les triglycérides contenus dans les lipoprotéines riches en triglycérides, c'est à dire les VLDL et les chylomicrons. La déficience héréditaire en lipoprotéine lipase est associée à une hypertriglycéridémie.

(2) La synthèse endogène des VLDL riches en triglycérides et leur sécrétion par le foie nécessite l'apoB100. Les triglycérides sont formés dans le foie à partir du glycérol cellulaire et des acides gras véhiculés par le sang. Le processus de synthèse hépatique des triglycérides s'effectue en 2 séries distinctes de réactions successives à partir d'acide gras provenant de la synthèse *de novo* ou de la captation hépatique d'acides gras et de glycérol qui seront associés à l'aide notamment de 2 enzymes clés, la glycérol 3-phosphate acyltransférase (GPAT) et la diacylglycérol acyltransférase (DGAT) (Bauchart et coll., 1997).

Ainsi, une augmentation du taux de triglycérides peut être due à une surproduction de VLDL (anabolisme), à une faible activité de la LPL (catabolisme) ou à un taux élevé d'apoCIII qui inhibe la LPL. Des déficiences génétiques en apoCII et E (Ghiselli et coll., 1982, Fojo et coll., 1992) ou la surexpression d'apoCIII chez des souris (Ito et coll., 1990) sont également responsables d'hypertriglycéridémies.

Récemment, différentes études ont révélé l'importance du récepteur nucléaire des oxystéroïls (LXR) dans le contrôle de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme des acides gras et donc des triglycérides (Schultz et coll., 2000). Comme nous l'avons vu précédemment, chez la souris, la déficience en CYP27A1 aboutit à une augmentation de la biosynthèse du cholestérol dans le foie mais également à la stimulation de l'expression de différents gènes impliqués dans la biosynthèse des acides gras associés à une hypertriglycéridémie (Repa et coll., 2000).

L'hypertriglycéridémie a été récemment explorée (Morrisett et coll., 2002) à propos de la RAPA, grâce à la mesure du taux d'incorporation des triglycérides dans les lipoprotéines VLDL, IDL et LDL. Le traitement immunosuppresseur provoque une diminution de leur incorporation suggérant que la RAPA augmente le pool plasmatique d'acides gras libres, ce qui aboutit à une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides sécrétés par les VLDL. L'hyperlipémie induite par la CsA comporte également une augmentation des VLDL et des triglycérides (Ichimaru et coll., 2001).

Un traitement par la CsA diminue l'activité LPL (Vaziri et coll., 2000) alors que le taux d'apoCIII est augmenté de 50% (Ichimaru et coll., 2001).

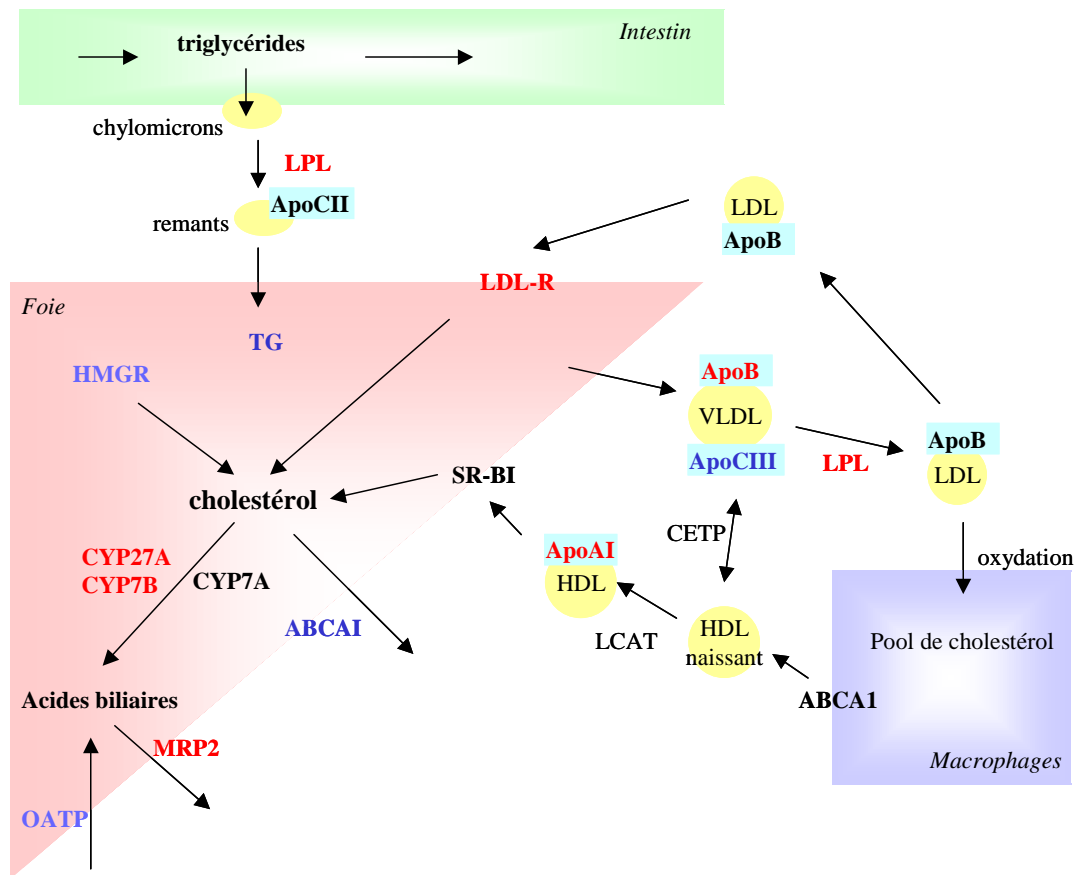


Figure 3: Représentation schématique des lieux d'action de la CsA

Légende : **En bleu :** activité ou expression augmentée
En rouge : activité ou expression diminuée

Conclusion et perspectives

Les immunosuppresseurs sont responsables d'effets indésirables hyperlipémiants qui peuvent aboutir à différentes maladies cardiovasculaires. Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans le développement de ces effets indésirables permettra de mieux adapter le traitement immunosuppresseur et l'éventuel traitement associé. Ils perturbent profondément le métabolisme des acides biliaires et plus particulièrement certaines enzymes à cytochromes P450 impliquées dans cette voie de biosynthèse. Le métabolisme des acides biliaires étant la principale voie d'élimination du cholestérol chez l'homme, la dérégulation de cette voie de biosynthèse pourrait conduire à une augmentation du taux de cholestérol et de triglycérides. Par ailleurs, ils perturbent également le métabolisme lipidique donc le transport du cholestérol et des triglycérides ce qui pourrait également contribuer à l'augmentation plasmatique de LDL-cholestérol et de triglycérides observés chez de nombreux patients. En effet, l'expression et l'activité du LDL-R qui est un récepteur majeur dans l'homéostasie du cholestérol sont diminuées après traitement par la CsA alors que la sécrétion de différentes apolipoprotéines clés dont l'apoB, l'apoCIII et l'apoAI est également perturbée par la CsA. De plus, il existe peu d'études *in vitro* à ce jour sur les mécanismes impliqués dans le développement de l'hyperlipidémie, si ce n'est à propos de la CsA. Toutefois, de nombreux essais cliniques associent désormais différents immunosuppresseurs qui ont des effets thérapeutiques synergiques, ce qui permet de diminuer les doses administrées et ainsi les effets hyperlipémiants.

Les dyslipidémies observées après transplantation peuvent avoir 2 conséquences majeures. Elles peuvent contribuer au développement de maladies cardiovasculaires et peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse conduisant au rejet de greffe d'organes.

Une augmentation de LDL-cholestérol, qui pourrait être la conséquence d'une diminution de leur capture par le LDL-R, a été fermement établie comme un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Il existe de nombreux essais cliniques démontrant la contribution des dyslipidémies dans le développement des maladies liées aux greffes d'organes (Andany et Kasiske, 2001). Puisque l'hyperlipidémie la plus commune est une augmentation de LDL-cholestérol, la diminution de sa concentration est la première cible envisagée. Clairement, les statines (inhibiteurs de l'HMGR) sont les plus efficaces pour diminuer le taux

de LDL-cholestérol. Les statines inhibent l'HMGR donc la synthèse de cholestérol et en conséquence augmentent l'expression du LDL-R, surtout dans le foie, aboutissant à une diminution du cholestérol plasmatique. En présence de CsA, l'HMGR est augmentée alors que le LDL-R est diminué, les statines sont donc les médicaments appropriés pour la diminution de cette hypercholestérolémie. Toutefois, les immunosuppresseurs étant le plus souvent métabolisés par des enzymes à cytochromes P450, il est nécessaire de tenir compte des éventuelles interactions médicamenteuses avec les statines également métabolisées par des CYP. En dehors de leur effet sur la concentration lipidique, certaines statines auraient également des effets immunomodulateurs (Kobashigawa et coll, 1995 ; Katzunelson, 1999). D'autres traitements sont utilisés pour diminuer l'hyperlipidémie postransplantatoire. Les fibrates induisent une diminution du taux de triglycérides et une augmentation de HDL-cholestérol. La sécrétion de certaines apolipoprotéines, notamment l'apoAI, étaient diminuée en présence d'immunosuppresseurs et pourrait expliquer la diminution du HDL-cholestérol. Les fibrates sont métabolisés par le CYP3A4 et des interactions médicamenteuses peuvent également avoir lieu avec les immunosuppresseurs et les statines (Andany et Kasiske, 2001).

Bibliographie

- Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996 Jan 26;271(5248):518-20
- Almawi WY, Melemedjian OK. Clinical and mechanistic differences between FK506 (tacrolimus) and cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Dec;15(12):1916-8.
- Andany MA, Kasiske BL. Dyslipidemia and its management after renal transplantation *J Nephrol*. 2001 Nov-Dec;14 Suppl 4:S81-S88.
- Anderson S, Davis DL, Dahlback H, Jornvall H, Russell DW. Cloning, structure, and expression of the mitochondrial cytochrome P-450 sterol 26-hydroxylase, a bile acid biosynthetic enzyme. *J Biol Chem*. 1989 May 15;264(14):8222-8229.
- Axelsson, M. and Larsson, O. Low density lipoprotein (LDL) cholesterol is converted to 27-hydroxycholesterol in human fibroblasts. Evidence that 27-hydroxycholesterol can be an important intracellular mediator between LDL and the suppression of cholesterol production. *J Biol Chem* 1995 270, 15102-15110.
- Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM Jr, Young JB. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA*. 1989 Jul 7;262(1):53-6.
- Bauchart D, Gruffat D, Graulet B, Durand D.. Production et stockage des triglycérides par le foie. *Cah. Nutr. Diét* 1997 32, 4.
- Boots JM, van Duijnhoven EM, Christians MH, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hooff JP. Single-center experience with tacrolimus versus cyclosporine-Neoral in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2001 Dec;14(6):370-83.
- Bramow S, Ott P, Thomsen Nielsen F, Bangert K, Tygstrup N, Dalhoff K. Cholestasis and regulation of genes related to drug metabolism and biliary transport in rat liver following treatment with cyclosporine A and sirolimus (Rapamycin). *Pharmacol Toxicol*. 2001 Sep;89(3):133-9.
- Brown MS; Goldstein JL A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986 Apr 4;232(4746):34-47
- Chiang JYL. Regulation of bile acid synthesis. *Front Biosci*. 1998 Feb 15;3:D176-93.
- Claudel T, Sturm E, Duez H, Torra IP, Sirvent A, Kosykh V, Fruchart JC, Dallongeville J, Hum DW, Kuipers F, Staels B. Bile acid-activated nuclear receptor FXR suppresses apolipoprotein A-I transcription via a negative FXR response element. *J Clin Invest*. 2002 Apr;109(7):961-71.
- Cohen JC, Cali JJ, Jelinek DF, Mehrabian M, Sparkes RS, Lusic AJ, Russell DW, Hobbs HH Cloning of the human cholesterol 7 alpha-hydroxylase gene (CYP7) and localization to chromosome 8q11-q12. *Genomics* 1992 ;14(1):153-61
- Crisby M; Nilsson J; Kostulas V; Bjorkhem I; Diczfalusy U Localization of sterol 27-hydroxylase immuno-reactivity in human atherosclerotic plaques. *Biochim Biophys Acta* 1997 Feb 18;1344(3):278-85
- Deters, M., Nolte, K., Kirchner, G., Resch, K. and Kaever, V., 2001, Comparative study analyzing effects of sirolimus-cyclosporine and sirolimus-tacrolimus combinations on bile flow in the rat. *Digestive Disease and Science*, 40, 2120-6.
- Deters M, Klabunde T, Kirchner G, Resch K, Kaever V. Sirolimus/cyclosporine/tacrolimus interactions on bile flow and biliary excretion of immunosuppressants in a subchronic bile fistula rat model. *Br J Pharmacol* 2002 Jun;136(4):604-12.
- Diczfalusy, U., Lund, E., Lutjohann, D. and Bjorkhem, I. Novel pathways for elimination of cholesterol by extrahepatic formation of side-chain oxidized oxysterols. *Scan J Clin Lab Invest* 1996, 226, 9-17.

- Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, Higgins KM, Lacy E, Crabtree GR. Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. *Science* 1989;246(4937):1617-20
- Erlinger S [How is a cholesterol gallstone formed]? *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18(11):984-7
- Esterman AL, Baum H, Javitt NB, Darlington GJ. 26-hydroxycholesterol: regulation of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase activity in Chinese hamster ovary cell culture. *J Lipid Res* 1983 Oct;24(10):1304-9
- Fojo SS, Brewer HB. Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *J Intern Med.* 1992 Jun;231(6):669-77.
- Ghiselli G, Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ, Brewer HB Jr. Phenotype study of apolipoprotein E isoforms in hyperlipoproteinaemic patients. *Lancet.* 1982 Aug 21;2(8295):405-7.
- Gonzalez-Amieva A, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Castro P, Marin C, Lopez-Granados A, Valles F, Perez Jimenez F. Genetic variations of the apolipoprotein E gene determine the plasma triglyceride levels after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2000 Aug;19(8):765-70.
- Handschumacher RE, Harding MW, Rice J, Drugge RJ, Speicher DW. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science.* 1984;226(4674):544-7.
- Hiltunen TP, Yla-Herttuala S. Expression of lipoprotein receptors in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1998 Apr;137 Suppl:S81-8
- Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD, Morrisett JD. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation.* 2001 Oct 15;72(7):1244-50.
- Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, Wang JD, Hatori M, Kameoka H, Inoue T, Okuyama A. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 2001 Oct;158(2):417-23
- Ishibashi S, Schwarz M, Frykman PK, Herz J, Russell DW. Disruption of cholesterol 7 α -hydroxylase gene in mice. I. Postnatal lethality reversed by bile acid and vitamin supplementation. *J Biol Chem* 1996 Jul 26;271(30):18017-23
- Ito Y, Azrolan N, O'Connell A, Walsh A, Breslow JL. Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. *Science.* 1990 Aug 17;249(4970):790-3.
- Jain J, McCaffrey PG, Valge-Archer VE, Rao A. Nuclear factor of activated T cells contains Fos and Jun. *Nature* 1992;356(6372):801-4
- Javitt, N.B., 1994, Bile acid synthesis from cholesterol: regulatory and auxiliary pathways. *FASEB Journal*, 8, 1308-1311.
- Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, Katz SM, Meier-Kriesche HU, Van Buren CT. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation.* 1998 Oct 27;66(8):1040-6.
- Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Awni WM, Rao KV. The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 1991 Jun;17(6):700-7.
- Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, Tontonoz P, Kliewer S, Willson TM, Edwards PA. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem.* 2002 Jan 25;277(4):2908-15.

- Kast HR, Nguyen CM, Sinal CJ, Jones SA, Laffitte BA, Reue K, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Farnesoid X-activated receptor induces apolipoprotein C-II transcription: a molecular mechanism linking plasma triglyceride levels to bile acids. *Mol Endocrinol*. 2001 Oct;15(10):1720-8.
- Kovarik JM, Kaplan B, Tedesco Silva H, Kahan BD, Dantal J, Vitko S, Boger R, Rordorf C. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation*. 2002 Mar 27;73(6):920-5.
- Kozarsky KF, Donahee MH, Rigotti A, Iqbal SN, Edelman ER, Krieger M. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature*. 1997 May 22;387(6631):414-7.
- Luoma J, Hiltunen T, Sarkioja T, Moestrup SK, Gliemann J, Kodama T, Nikkari T, Yla-Herttuala S. Expression of alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein and scavenger receptor in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994 May;93(5):2014-21
- Maloney PR, Parks DJ, Haffner CD, Fivush AM, Chandra G, Plunket KD, Creech KL, Moore LB, Wilson JG, Lewis MC, Jones SA, Willson TM. Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR. *J Med Chem*. 2000 Aug 10;43(16):2971-4.
- Mathe D, Adam R, Malmendier C, Gigou M, Lontie JF, Dubois D, Martin C, Bismuth H, Jacotot B. Prevalence of dyslipidemia in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1992 Jul;54(1):167-70.
- McCune TR, Thacker LR II, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA, Yium J, Light JA, Pruett T, Gaber AO, Selman SH, Jonsson J, Hayes JM, Wright FH Jr, Armata T, Blanton J, Burdick JF. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation*. 1998 Jan 15;65(1):87-92.
- Mizuta K, Kobayashi E, Uchida H, Ogino Y, Fujimura A, Kawarasaki H, Hashizume K. Cyclosporine inhibits transport of bile acid in rats: comparison of bile acid composition between liver and bile. *Transplant Proc*. 1999 Nov;31(7):2755-6.
- Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res*. 2002 Aug;43(8):1170-80.
- Nimpf J, Schneider WJ. From cholesterol transport to signal transduction: low density lipoprotein receptor, very low density lipoprotein receptor, and apolipoprotein E receptor-2. *Biochim Biophys Acta* 2000 Dec 15;1529(1-3):287-98
- Paul LC. Adverse effects of immunosuppressive drugs on long-term graft outcome. *Transplant Proc*. 1998;30(8):4001-4.
- Princen HMG, Meijer P, Wolthers BG, Vonk RJ, Kuipers F. Cyclosporin A blocks bile acid synthesis in cultured hepatocytes by specific inhibition of chenodeoxycholic acid synthesis. *Biochem J* 1991 Apr 15;275 (Pt 2):501-5
- Princen HMG, Post SM, Twisk Y. Regulation of bile acid biosynthesis. *Current Pharmac. Design* 1997;3,59-84.
- Rayyes OA, Wallmark A, Floren CH. Cyclosporine inhibits catabolism of low-density lipoproteins in HepG2 cells by about 25%. *Hepatology*. 1996 Sep;24(3):613-9.
- Reiss AB; Martin KO; Rojer DE; Iyer S; Grossi EA; Galloway AC; Javitt NB. Sterol 27-hydroxylase: expression in human arterial endothelium. *J Lipid Res* 1997 Jun;38(6):1254-60
- Rennert H, Fischer RT, Alvarez JG, Trzaskos JM, Strauss JF 3rd. Generation of regulatory oxysterols: 26-hydroxylation of cholesterol by ovarian mitochondria. *Endocrinology*. 1990 Aug;127(2):738-46.

- Repa JJ, Lund EG, Horton JD, Leitersdorf E, Russell DW, Dietschy JM, Turley SD. Disruption of the sterol 27-hydroxylase gene in mice results in hepatomegaly and hypertriglyceridemia. REVERSAL BY CHOLIC ACID FEEDING *J Biol Chem* 2000 Dec 15;275(50):39685-92
- Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, Rayburn H, Herz J, Krieger M. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Nov 11;94(23):12610-5
- Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 1991 Sep 19;353(6341):265-7
- Salen G, Berginer V, Shore V, Horak I, Horak E, Tint GS, Shefer S. Increased concentrations of cholestanol and apolipoprotein B in the cerebrospinal fluid of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Effect of chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1987 May 14;316(20):1233-8
- Schultz JR, Tu H, Luk A, Repa JJ, Medina JC, Li L, Schwendner S, Wang S, Thoolen M, Mangelsdorf DJ, Lustig KD, Shan B. Role of LXRs in control of *lipogenesis*. *Genes Dev.* 2000 Nov 15;14(22):2831-8.
- Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell.* 2000 Sep 15;102(6):731-44.
- Souidi M; Parquet M; Dubrac S; Lutton C. [New bile acid biosynthesis pathways] *Gastroenterol Clin Biol.* 2001 Jan;25(1):81-92.
- Souidi M, Parquet M, Dubrac S, Audas O, Becue T, Lutton C. Assay of microsomal oxysterol 7alpha-hydroxylase activity in the hamster liver by a sensitive method: in vitro modulation by oxysterols. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Aug 24;1487(1):74-81.
- Souidi, M., Parquet, M., Ferezou, J. and Lutton, C. Modulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase activities by steroids and physiological conditions in hamster. *Life Science* 1999, 64, 1585-1593.
- Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, Pham SM, Mentzer RM, Gass AL. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Jul;20(7):734-8.
- Tur MD, Garrigue V, Vela C, Dupuy AM, Descomps B, Cristol JP, Mourad G. Apolipoprotein CIII is upregulated by anticalcineurins and rapamycin: implications in transplantation-induced dyslipidemia. *Transplant Proc.* 2000 Dec;32(8):2783-4.
- Vaziri ND, Liang K, Azad H. Effect of cyclosporine on HMG-CoA reductase, cholesterol 7alpha-hydroxylase, LDL receptor, HDL receptor, VLDL receptor, and lipoprotein lipase expressions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Aug;294(2):778-83.
- Vlahcevic, Z.R., Stravitz, R.T., Heuman, D.M., Hylemon, P.B. and Pandak, W.M., 1997, Quantitative estimations of the contribution of different bile acid pathways to total bile acid synthesis in the rat. *Gastroenterology*, 113, 1949-1957.
- Winegar, D.A., Salisbury, J.A., Sundseth, S.S. and Hawke, R.L., , Effects of cyclosporine on cholesterol 27-hydroxylation and LDL receptor activity in HepG2 cells. *J Lipid Res* 1996, 37, 179-191.