

**PPAR $\alpha$  (PEROXISOME PROLIFERATOR-  
ACTIVATED RECEPTOR ALPHA)  
UN RÉCEPTEUR NUCLÉAIRE IMPLIQUÉ  
DANS LA RÉGULATION DU MÉTABOLISME  
DES LIPIDES ET DES LIPOPROTÉINES  
AINSI QUE DANS LA RÉPONSE  
INFLAMMATOIRE**

par

C. BLANQUART\*, J.-C. FRUCHART\*\*\*, B. STAELS\*\*\* et C. GLINEUR\*

Les récepteurs nucléaires PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) ont été découverts en 1990. Les PPAR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires qui sont des facteurs de transcription activés par des ligands. Il existe trois isoformes de PPAR :  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  et  $\gamma$ , tous trois codés par des gènes distincts et présentant des expressions tissulaires différentes. Depuis leur découverte, des études réalisées chez l'Homme et les rongeurs ont permis de mettre à jour de nouvelles fonctions des PPAR. Ainsi, il a été montré que PPAR $\gamma$  est impliqué dans l'adipogenèse et la résistance à l'insuline alors que PPAR $\alpha$  joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines et des lipides. De plus, de nombreuses études montrent une implication de PPAR $\alpha$  et de PPAR $\gamma$  dans la régulation de la réponse inflammatoire. En ce qui concerne PPAR $\beta/\delta$ , qui présente une expression ubiquitaire, des études ont montré qu'il est impliqué dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines mais aussi dans la prolifération des pré-adipocytes et dans l'adipogenèse [1]. Il est de plus en plus clair que les PPAR présentent un intérêt pharmacologique dans le traitement des désordres métaboliques et de leurs conséquences à long terme. Ce chapitre sera consacré principalement à la discussion des fonctions du PPAR $\alpha$  et de son intérêt comme cible thérapeutique.

\* INSERM UR 545, Département d'athérosclérose, Institut Pasteur de Lille, Lille.

\*\* Faculté de pharmacie, Université de Lille-II, Lille.

### Expression

PPAR $\alpha$  est principalement exprimé dans les tissus présentant une forte activité de catabolisme des AG tels que le foie, le muscle squelettique et le cœur [1]. Ce récepteur nucléaire est également retrouvé dans les cellules de la paroi vasculaire [2] telles que les monocytes-macrophages, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, au sein des lésions athérosclérotiques [3] et dans les lymphocytes T [4]. Les fonctions biologiques associées à ce profil d'expression sont la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, l'homéostasie des lipides dans les macrophages et le contrôle de la réponse inflammatoire.

### Mécanismes d'action de PPAR $\alpha$

DÉPENDANT DE LA FIXATION À L'ADN : LA TRANSACTIVATION

PPAR $\alpha$  agit au niveau transcriptionnel après dimérisation avec le *Retinoid X Receptor* (RXR) [5]. L'hétérodimère PPAR $\alpha$ -RXR est permissif, c'est-à-dire qu'il peut être activé par le ligand de PPAR $\alpha$  ou celui de RXR. Il se fixe sur des éléments

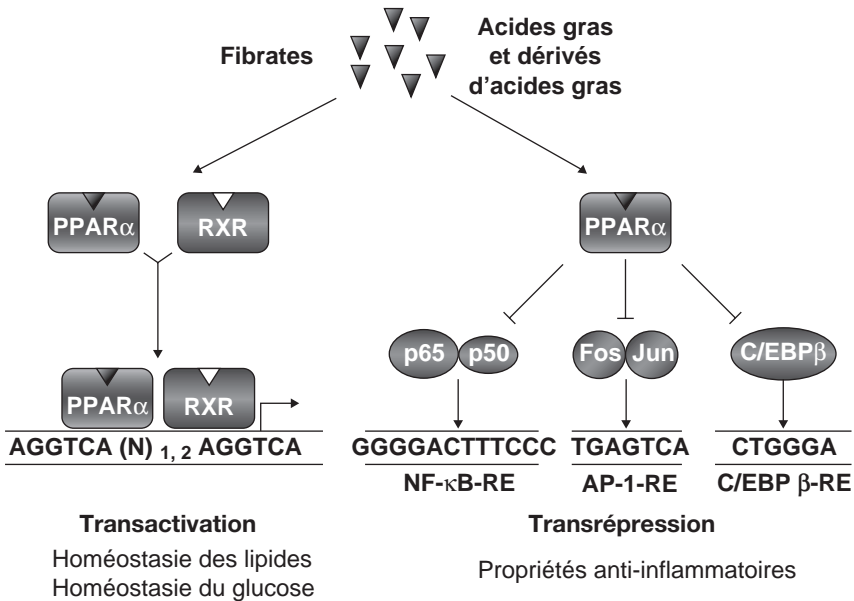


FIG. 1. — Modes d'action de PPAR $\alpha$  : PPAR $\alpha$  est capable de réguler l'activité des gènes par deux mécanismes différents. Le premier est la transactivation qui va dépendre de la fixation de l'hétérodimère PPAR $\alpha$ -RXR sur un élément de réponse PPRE. Ce mécanisme est impliqué dans la régulation, par PPAR $\alpha$ , de gènes impliqués dans l'homéostasie des lipides et du glucose. Le deuxième est indépendant de la fixation à l'ADN et va mettre en jeu des interactions entre PPAR $\alpha$  et des sous-unités de facteurs de transcription telles que p65, c-Jun. Ce mode d'action rend compte des propriétés anti-inflammatoires de PPAR $\alpha$ .

de réponse appelés *Peroxisome Proliferator Response Element* (PPRE). Ces éléments sont constitués de séquences hexamériques AGGTCA directes séparées par un (DR1) [5] ou deux nucléotides (DR2) [6] (fig. 1).

#### INDÉPENDANT DE LA FIXATION À L'ADN : LA TRANSRÉPRESSION

PPAR $\alpha$  est également capable de réprimer l'expression des gènes de manière indépendante de la fixation à l'ADN. Ainsi, il a été démontré que ce récepteur nucléaire transréprime les voies NF $\kappa$ B, AP-1, et C/EBP- $\beta$  [7-10] (*voir* fig. 1). L'inhibition de ces voies est liée à des interactions protéines-protéines directes conduisant à la formation de complexes inactifs. Ainsi, PPAR $\alpha$  interagit avec les sous-unités p65 de NF $\kappa$ B [7] et avec la sous-unité c-Jun du complexe AP-1 [8] ce qui conduit à l'inhibition de ces voies de signalisation. PPAR $\alpha$  inhibe la voie C/EBP- $\beta$  en interagissant avec un cofacteur de C/EBP- $\beta$ , GRIP-1. PPAR $\alpha$  réprime également la voie de signalisation STAT5b, activée notamment par l'hormone de croissance, de manière dépendante de la présence de son domaine AF-1 [11].

### Ligands de PPAR $\alpha$

Les données de la cristallographie du LBD des PPAR ont montré que la poche de liaison au ligand est assez large, leur permettant ainsi de lier un grand nombre de ligands. De plus, l'intérêt thérapeutique de PPAR $\alpha$  dans le traitement des désordres métaboliques a abouti à la fabrication de nombreux ligands synthétiques présentant de très fortes affinités.

#### LIGANDS NATURELS

Les AG insaturés ou saturés tels que l'acide palmitique, l'acide oléique, l'acide linoléique et l'acide arachidonique sont des ligands naturels de PPAR $\alpha$  [12-14]. Des ligands plus puissants ont été découverts parmi les eicosanoïdes qui proviennent de la voie de dégradation de l'acide arachidonique et de l'acide linoléique par la lipoxigénase. Ainsi l'acide 8(S)-hydroxyeicosatétraénoïque (8(S)-HETE) et le leukotriène B4 (LTB4), un lipide médiateur de l'inflammation, sont des ligands sélectifs de PPAR $\alpha$  [15-17]. Le 9(S)- et le 13(S)-acide hydroxyoctadécadiénoïque (9(S)-HODE et 13(S)-HODE), provenant de l'action de la lipoxigénase sur l'acide linoléique et des lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydées, sont également des ligands de PPAR $\alpha$  [18]. Cependant, ces ligands ne sont pas sélectifs de PPAR $\alpha$ . Ils peuvent également activer PPAR $\gamma$  et  $\beta/\delta$ . Récemment, il a été démontré que la lipoprotéine lipase peut favoriser la production de ligands de PPAR $\alpha$  en agissant sur les lipoprotéines circulantes [19].

#### LIGANDS SYNTHÉTIQUES

Des ligands de PPAR $\alpha$  ont également été synthétisés. Les fibrates en sont un exemple [15-17, 20]. Ces ligands sont généralement de faible affinité (Kd  $\sim$  20  $\mu$ M). Ils sont utilisés avec succès dans le traitement des hypertriglycéridémies [9]. Certains fibrates, comme le fénofibrate, activent plus spécifiquement PPAR $\alpha$  alors que d'autres, tels que le bésafibrate, activent les trois isotypes de PPAR. Récemment des ligands avec une très grande spécificité pour PPAR $\alpha$  ont été mis au point tels que le GW7647 [21] et le GW9578 [22, 23].

## RÔLES PHYSIOLOGIQUES DE PPAR $\alpha$

Le développement de l'athérosclérose est un processus à long terme qui implique le recrutement et l'activation de différents types cellulaires comme notamment les monocytes/macrophages et les lymphocytes T dans l'intima, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales. Ce phénomène associé à l'accumulation de lipides conduit à une réponse inflammatoire locale [24] pouvant progresser silencieusement pendant plusieurs années. L'athérosclérose est le principal facteur d'apparition des maladies cardiovasculaires pouvant conduire à des complications telles que l'infarctus du myocarde ou l'ischémie aiguë pouvant survenir suite à la formation d'un thrombus consécutif à la rupture de la plaque d'athérome. Cette maladie représente la cause majeure de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés. Les dyslipidémies, telles que l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, le diabète, l'obésité ainsi que l'augmentation des taux plasmatiques de marqueurs de l'inflammation, tels que l'IL-6 (interleukine-6), le fibrinogène et la CRP (*C-reactive protein*), représentent certains des facteurs de risque de cette pathologie. Les fibrates ont largement été utilisés pour le traitement des dyslipidémies. Depuis, il a été observé que PPAR $\alpha$  présente des propriétés anti-inflammatoires. Enfin, des études cliniques ont montré que les fibrates diminuent la progression des lésions athérosclérotiques chez l'Homme [25-28]. L'ensemble de ces propriétés confère à PPAR $\alpha$  un intérêt thérapeutique particulièrement intéressant pour le traitement de l'athérosclérose.

### Régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines

Les rôles de PPAR $\alpha$  dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines sont multiples. En effet, il est capable d'agir au niveau du métabolisme lipidique intracellulaire et plasmatique en modifiant les proportions des différentes lipoprotéines.

#### RÉGULATION DU MÉTABOLISME DES LIPIDES INTRACELLULAIRES

PPAR $\alpha$  joue un rôle important dans la captation des AG par les cellules et dans leur dégradation en régulant l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme des AG. Ces fonctions sont corrélées avec un taux d'expression élevé de PPAR $\alpha$  dans les tissus présentant un catabolisme des AG important. PPAR $\alpha$  module l'expression de gènes impliqués dans le transport des AG [29, 30]. En régulant l'estérification des AG en acyl-CoA par augmentation de l'expression de l'acyl-CoA synthétase, PPAR $\alpha$  va ainsi empêcher la sortie des AG des cellules [29, 31]. La mitochondrie représente un lieu important de la  $\beta$ -oxydation intracellulaire. Pour entrer dans cet organe, les AG doivent être modifiés pour être reconnus par les transporteurs spécifiques. PPAR $\alpha$  augmente l'expression des CPT-I et II (carnitine palmitoyltransférase), des enzymes de modification des AG permettant leur entrée dans les mitochondries, dans le foie et le muscle [32-35]. De plus, il augmente l'expression d'enzymes mitochondriales de dégradation des AG [35-37]. PPAR $\alpha$  contrôle également la production de corps cétoniques en régulant l'expression de la mHMG-CoAS (hydroxyméthylglutaryl-CoA synthase mitochondriale) [38, 39]. L'activation de PPAR $\alpha$  conduit donc à l'augmentation de la dégradation oxydative des AG diminuant ainsi la quantité d'AG libres pour la synthèse des VLDL (*very low density lipoprotein*).

## RÉGULATION DU MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

Chez l'homme, les fibrates diminuent de manière efficace la concentration en triglycérides plasmatiques et augmentent le taux de cholestérol dans les lipoprotéines de haute densité (HDL) [40].

### *PPAR $\alpha$ et lipoprotéines de haute densité (HDL)*

L'activation de PPAR $\alpha$  par les fibrates augmente le taux des HDL en augmentant la production des apolipoprotéines AI et AII (apo AI et AII). En effet, il a été démontré que les promoteurs de l'apo AI et l'apo AII humaine possèdent un PPRE dans leur site A et J respectivement [41, 42]. Le rôle de PPAR $\alpha$  dans le métabolisme des HDL a été confirmé chez des souris déficientes pour PPAR $\alpha$  [43]. En plus d'augmenter le taux des HDL circulants, l'induction de l'expression de l'apo AI va aussi conduire à l'augmentation du transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

En plus de modifier l'expression des apolipoprotéines constituant les HDL, les fibrates modulent l'expression d'enzymes impliquées dans la maturation et le catabolisme de ces particules. Ainsi, chez les rongeurs, les fibrates diminuent l'expression de la lipase hépatique [44], de la LCAT (*lecithin cholesterol acyl transferase*) [45], et augmentent la taille des HDL en induisant l'expression de la PLTP (*phospholipid transfert protein*) [46] et en diminuant l'expression protéique du transporteur SR-BI (*scavenger receptor-BI*) dans le foie [47].

### *PPAR $\alpha$ et lipoprotéines riches en triglycérides*

La diminution des concentrations en triglycérides plasmatiques par les fibrates est liée à une augmentation, par PPAR  $\alpha$ , dans le foie, les muscles et le cœur, de l'expression et de l'activité de la LPL (lipoprotéine lipase) [48]. Cette enzyme est impliquée dans l'hydrolyse des triglycérides circulants contribuant ainsi à la diminution de leur taux plasmatique. De plus, les fibrates diminuent l'expression de l'apo CIII, un constituant des particules riches en triglycérides et un inhibiteur de la LPL [49], et augmentent l'expression de l'apo AV dont le taux plasmatique est inversement corrélé avec le taux de triglycérides. Ces effets associés à ceux observés sur le métabolisme des lipides vont conduire à une diminution de la production de particules riches en triglycérides mais aussi à une diminution des concentrations plasmatiques de ces triglycérides.

### *PPAR $\alpha$ et efflux de cholestérol (fig. 2)*

Ce mécanisme conduit au retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie où il sera sécrété dans la bile soit directement, soit après conversion en acides biliaires. Ce processus nécessite le fonctionnement d'un transporteur appelé *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) et la présence d'un accepteur de cholestérol tel que l'apo AI [50, 51] conduisant à la formation de particules HDL naissantes. PPAR $\alpha$  est capable d'augmenter le transport inverse du cholestérol en augmentant l'expression protéique du récepteur SR-BI/CLA1 [3] et l'expression du gène ABCA1 dans les macrophages humains de manière indirecte via LXR $\alpha$  [52]. Le contenu lipidique des macrophages est modifié par l'activation de PPAR $\alpha$ . En effet, l'activation de PPAR $\alpha$  diminue le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol libre (CE/CL) en diminuant l'activité de l'ACAT (*acylCoA : cholesterol acyl transferase*) [53]. De plus, les agonistes de PPAR $\alpha$  réduisent l'estérification du cholestérol induite par le TNF $\alpha$  en inhibant la sphingomyélinase neutre [53].

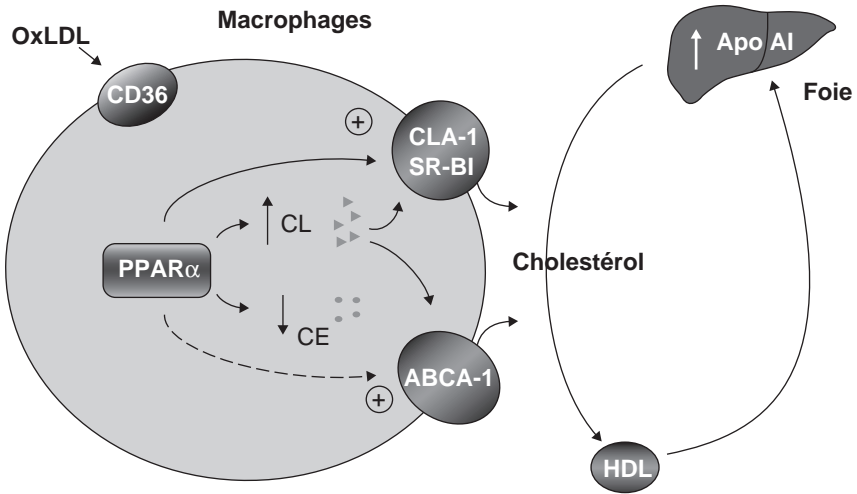


FIG. 2. — Rôles de PPAR $\alpha$  dans l'efflux de cholestérol : L'activation de PPAR $\alpha$  dans les macrophages augmente le taux de cholestérol libre (CL) par rapport au taux de cholestérol estérifié (CE) augmentant ainsi la quantité de cholestérol disponible pour l'efflux. De plus, PPAR $\alpha$  augmente l'expression de deux transporteurs de cholestérol impliqués dans l'efflux de cholestérol, ABCA-1 et CLA-1/SR-BI. Enfin, dans le foie, PPAR $\alpha$  augmente l'expression d'un accepteur de cholestérol indispensable à l'efflux de cholestérol, l'apolipoprotéine AI. Les HDL ainsi formés vont alors retourner dans le foie où le cholestérol sera éliminé.

Ces deux mécanismes contribuent à l'augmentation de la quantité de cholestérol libre disponible pour l'efflux.

### Rôles dans la réponse inflammatoire (fig. 3)

Le premier PPAR dont l'implication dans la réponse inflammatoire a été mise en évidence est PPAR $\alpha$ . En effet, il a été démontré que le LTB<sub>4</sub> induit sa propre dégradation en activant PPAR $\alpha$  et donc en augmentant la  $\omega$ - et la  $\beta$ -oxydation des AG [54]. Ces résultats ont été confortés par l'utilisation de souris déficientes pour PPAR $\alpha$  montrant ainsi que la réponse inflammatoire induite par le LTB<sub>4</sub> est prolongée chez ces souris [54]. Depuis, de nombreuses études ont confirmé le rôle de PPAR $\alpha$  dans la réponse inflammatoire *in vivo* et *in vitro*. Par exemple, l'administration de fénofibrate à des patients avec une hyperlipémie modérée diminue les concentrations plasmatiques d'IL-6, de fibrinogène et de CRP contrôlées par les cytokines [9]. De plus, chez les patients atteints d'une hyperlipoprotéïnémie de type IIb, l'administration de fénofibrate diminue les taux plasmatiques de TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor*  $\alpha$ ) et d'IFN $\gamma$  (interféron  $\gamma$ ) [55]. Les propriétés anti-inflammatoires de PPAR $\alpha$  sont la conséquence de nombreux effets observés dans différents types cellulaires.

#### DANS LE FOIE

PPAR $\alpha$  va réprimer l'expression du fibrinogène- $\beta$  par interférence avec la voie C/EBP- $\beta$  [10]. Un mécanisme similaire a été décrit pour la régulation de l'expres-

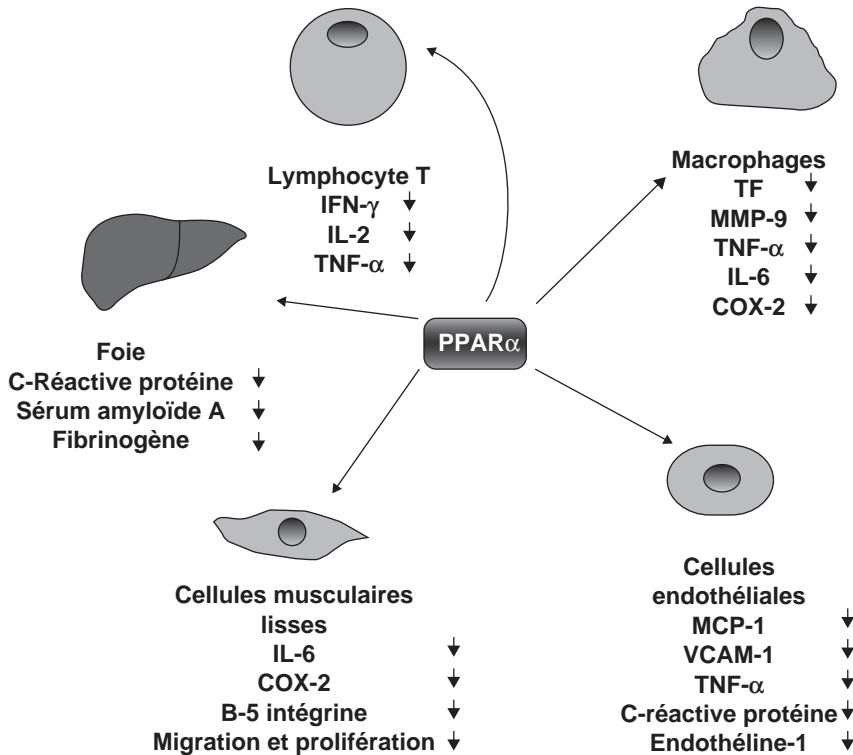


FIG. 3. — PPAR $\alpha$  dans l'inflammation : L'activation de PPAR $\alpha$  conduit à la diminution de la réponse inflammatoire grâce à diverses actions dans différents types cellulaires. Ces effets ont des conséquences sur le recrutement des cellules immunitaires, en inhibant la sécrétion de cytokines et l'expression de molécules d'adhésion, mais aussi sur les risques de thrombose et le remodelage de la matrice extracellulaire. Ces propriétés de PPAR $\alpha$  ont un effet bénéfique sur le développement de l'athérocclérose.

sion de la CRP par PPAR $\alpha$ . Cependant, dans ce cas, PPAR $\alpha$  interfère avec la formation d'un complexe constitué de C/EBP- $\beta$  et de la sous-unité p50 de NF $\kappa$ B [56]. Enfin, d'autres protéines de la phase aiguë telles que la SAA 2 (*serum amyloid A 2*) [57], la  $\alpha$ 1-acid glycoprotein [58] sont également réprimées par PPAR $\alpha$ .

#### DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES

Les activateurs de PPAR $\alpha$  modulent la production de radicaux libres en régulant l'expression de la CuZn-SOD (Cu $^{2+}$ , Zn $^{2+}$  superoxyde dismutase) et de la NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oxydase dans les cellules endothéliales humaines [59]. Cette diminution de la production de ROS (forme réactive de l'oxygène), résultant de la régulation de ces gènes par PPAR $\alpha$ , pourrait contribuer à empêcher l'oxydation des LDL. Dans ces cellules, PPAR $\alpha$  va inhiber l'expression de molécules d'adhésion qui interviennent dans le recrutement des leucocytes telles que VCAM-1 (*vascular cell-adhesion molecule-1*) et ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) [60] mais il va aussi inhiber l'induction, par

la thrombine, de l'expression de l'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur, [8, 61, 62]. De plus, des études récentes montrent que l'induction de l'expression de MCP-1 (*monocyte-chemoattractant protein-1*) par la CRP ou le TNF $\alpha$  est diminuée par les activateurs de PPAR $\alpha$  [63, 64].

#### DANS LES CELLULES MUSCULAIRES LISSES

Dans les cellules musculaires lisses d'aorte humaine, les sécrétions d'IL-6 et de 6-kéto-PG-F1 $\alpha$  (6-kéto prostaglandine F1-alpha) sont inhibées par les fibrates, par interférence négative avec NF $\kappa$ B entraînant une inhibition de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2 inductible lors de l'inflammation) [9]. Ces résultats ont été renforcés par la démonstration que la production d'IL-6 induite par l'IL-1 est inhibée par les fibrates dans les cellules musculaires lisses d'aortes humaines [7]. Ces propriétés anti-inflammatoires de PPAR $\alpha$  ont pour conséquence la diminution de la production de marqueurs inflammatoires par les cellules musculaires lisses. Récemment, un nouveau rôle pour PPAR $\alpha$  vient d'être découvert dans la régulation de la prolifération des cellules musculaires lisses. Un ligand de PPAR $\alpha$ , le Wy 14,643, diminue la prolifération des cellules musculaires lisses [65]. De plus, une autre étude a montré que PPAR $\alpha$  est capable d'inhiber l'induction de l'expression de la  $\beta$ 5-intégrine, impliquée dans la migration des cellules musculaires lisses, en interférant avec le facteur de transcription Smad4 [66].

#### DANS LES MACROPHAGES

PPAR $\alpha$  est présent dans les monocytes et les macrophages différenciés [67]. En plus de favoriser l'efflux de cholestérol, les agonistes de PPAR $\alpha$  réduisent la sécrétion et l'activité de la lipoprotéine lipase, ce qui diminuerait la captation des LDL glyquées limitant ainsi la formation des cellules spumeuses. De plus, il a récemment été montré que le récepteur de l'apo B48 est réprimé par les activateurs de PPAR $\alpha$  [68]. Ce récepteur est impliqué dans la captation des particules riches en triglycérides et, donc, dans l'accumulation de lipides dans les macrophages. Les activateurs de PPAR $\alpha$  réduisent la libération de cytokines telles que le TNF $\alpha$  et l'IL-6 suite à un stimulus inflammatoire [69]. PPAR $\alpha$  réprime également l'expression de protéines impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire, telles que la MMP-9 (matrix métalloprotéinase-9) [70], mais aussi de protéines impliquées dans la thrombose, comme le TF (facteur tissulaire) [71, 72]. La répression de l'expression de ces protéines induites par des stimuli pro-inflammatoires contribue ainsi à stabiliser la plaque et à diminuer les risques de thrombose. Récemment, il a été montré que l'activation de PPAR $\alpha$  par les LDL oxydées conduit à la répression de l'expression du gène du récepteur au PAF (*platelet-activating factor*) [73]. Cet effet permettrait de réduire la progression de la plaque dans la mesure où le PAF est une substance pro-inflammatoire qui pourrait contribuer au recrutement des leucocytes, à la production de cytokines et à l'oxydation des LDL [73].

Les activateurs de PPAR $\alpha$  sont également capables d'induire l'apoptose de macrophages activés par le TNF $\alpha$  ou l'IFN $\gamma$  [67]. Cette activité de PPAR $\alpha$  est due à sa capacité à bloquer la voie anti-apoptotique NF $\kappa$ B. Cependant, l'induction de l'apoptose peut être défavorable dans la mesure où elle risquerait de déstabiliser la plaque d'athérome mais pourrait avoir un effet bénéfique par l'inhibition de la réponse inflammatoire.

Toutes ces données montrent que PPAR $\alpha$  est impliqué dans le processus patho-physiologique qui conduit à la formation de la plaque d'athérome. En effet, il est capable d'intervenir dans la formation des cellules spumeuses ainsi que dans le développement de la réponse inflammatoire des macrophages.

#### DANS LES LYMPHOCYTES

Comme il a été démontré dans de nombreux modèles animaux, les lymphocytes jouent un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Cependant, peu de choses sont connues quant aux rôles de PPAR $\alpha$  dans ces cellules. Une étude récente montre que PPAR $\alpha$  est exprimé dans les lymphocytes T de souris et que l'utilisation d'agonistes de PPAR $\alpha$  diminue la production d'IL-2, par inhibition de la voie NF $\kappa$ B, et celle d'IFN $\gamma$  [4]. De plus, il a été montré que PPAR $\alpha$  est exprimé dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et que les activateurs de PPAR $\alpha$  diminuent la production d'IFN $\gamma$ , de TNF $\alpha$  et d'IL-2 dans ces cellules [74]. De plus, les lymphocytes T isolés de souris déficientes pour PPAR $\alpha$  produisent des taux d'IFN $\gamma$  plus élevés que les lymphocytes T de souris sauvages démontrant donc un rôle de PPAR $\alpha$  dans les fonctions des lymphocytes [4].

### Fibrates et essais cliniques

De nombreuses études cliniques ont démontré les effets bénéfiques des fibrates sur les risques cardiovasculaires. La première étude qui a montré l'efficacité d'un traitement par les fibrates est la *Helsinki Heart Study* [75]. Cette étude menée en prévention secondaire a montré une diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires après un traitement au gemfibrozil. Depuis, de nombreuses études ont confirmé l'efficacité des fibrates en prévention secondaire. La *Lipid Coronary Angiographic Trial* (LOCAT) a examiné l'effet des fibrates sur des patients avec un pontage coronarien et un taux de HDL-cholestérol bas [27]. Dans cette étude, le traitement par le gemfibrozil diminue la progression de l'athérosclérose coronaire. Une étude clinique de prévention secondaire importante, la *Veterans Administration-HDL-cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT), a consisté à administrer du gemfibrozil pendant cinq ans à des hommes ayant une maladie coronarienne établie, un HDL-cholestérol bas, des triglycérides élevés et un taux de LDL normal [28]. Les résultats montrent que le traitement aux fibrates diminue les taux de triglycérides et augmente le HDL-cholestérol avec une diminution des accidents vasculaires.

L'efficacité des fibrates a également été observée chez les patients atteints d'un diabète de type II. Ces patients présentent une hypertriglycéridémie modérée et un taux de HDL-cholestérol bas. Ainsi, la *St Mary's Ealing, Northwick Park Diabetes* (SENDCAP) montre que les fibrates diminuent la survenue des infarctus du myocarde chez les patients dyslipidémiques atteints d'un diabète de type II [76]. De plus, les fibrates réduisent la progression des maladies coronaires de manière partiellement associée à la normalisation des taux de lipoprotéines comme cela a été observé dans la *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS) [25]. D'autres études actuellement en cours, telles que la *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), devraient apporter de nouvelles informations sur les bénéfices d'un traitement par les fibrates dans la population diabétique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PINEDA TORRA I, GERVOIS P, STAELS B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol*, 1999, **10**, 151-159.
2. BUCHAN KW, HASSALL DG. PPAR agonists as direct modulators of the vessel wall in cardiovascular disease. *Med Res Rev*, 2000, **20**, 350-366.
3. CHINETTI G, GBAGUIDI FG, GRIGLIO S et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation*, 2000, **101**, 2411-2417.
4. JONES DC, DING X, DAYNES RA. Nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) is expressed in resting murine lymphocytes. The PPAR $\alpha$  in T and B lymphocytes is both transactivation and transrepression competent. *J Biol Chem*, 2002, **277**, 6838-6845.
5. KLIEWER SA, UMESONO K, NOONAN DJ et al. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*, 1992, **358**, 771-774.
6. GERVOIS P, CHOPIN-DELANNOY S, FADEL A et al. Fibrates increase human REV-ERB $\alpha$  expression in liver via a novel peroxisome proliferator-activated receptor response element. *Mol Endocrinol*, 1999, **13**, 400-409.
7. DELERIVE P, DE BOSSCHER K, BESNARD S et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. *J Biol Chem*, 1999, **274**, 32048-32054.
8. DELERIVE P, MARTIN-NIZARD F, CHINETTI G et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res*, 1999, **85**, 394-402.
9. STAELS B, KOENIG W, HABIB A et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR $\alpha$  but not by PPAR $\gamma$  activators. *Nature*, 1998, **393**, 790-793.
10. GERVOIS P, VU-DAC N, KLEEMANN R et al. Negative regulation of human fibrinogen gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists via inhibition of CCAAT box/enhancer-binding protein beta. *J Biol Chem*, 2001, **276**, 33471-33477.
11. SHIPLEY JM, WAXMAN DJ. Down-regulation of STAT5b transcriptional activity by ligand-activated peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPAR $\gamma$ . *Mol Pharmacol*, 2003, **64**, 355-364.
12. GOTTLICHER M, WIDMARK E, LI Q, GUSTAFSSON JA. Fatty acids activate a chimera of the clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**, 4653-4657.
13. BANNER CD, GOTTLICHER M, WIDMARK E et al. A systematic analytical chemistry/cell assay approach to isolate activators of orphan nuclear receptors from biological extracts : characterization of peroxisome proliferator-activated receptor activators in plasma. *J Lipid Res*, 1993, **34**, 1583-1591.
14. BISHOP-BAILEY D, WRAY J. Peroxisome proliferator-activated receptors : a critical review on endogenous pathways for ligand generation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2003, **71**, 1-22.
15. FORMAN BM, CHEN J, EVANS RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**, 4312-4317.
16. KLIEWER SA, SUNDSETH SS, JONES SA et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**, 4318-4323.
17. KREY G, BRAISSANT O, L'HORSET F et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol*, 1997, **11**, 779-791.
18. DELERIVE P, FURMAN C, TEISSIER E et al. Oxidized phospholipids activate PPAR $\alpha$  in a phospholipase A2-dependent manner. *FEBS Lett*, 2000, **471**, 34-38.
19. ZIOUZENKOVA O, PERREY S, ASATRYAN L et al. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands : evidence for an antiinflammatory role for lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**, 2730-2735.

20. DESVERGNE B, WAHLI W. Peroxisome proliferator-activated receptors : nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*, 1999, **20**, 649-688.
21. BROWN PJ, STUART LW, HURLEY KP et al. Identification of a subtype selective human PPAR $\alpha$  agonist through parallel-array synthesis. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, **11**, 1225-1227.
22. BROWN PJ, WINEGAR DA, PLUNKET KD et al. A ureido-thioisobutyric acid (GW9578) is a subtype-selective PPAR $\alpha$  agonist with potent lipid-lowering activity. *J Med Chem*, 1999, **42**, 3785-3788.
23. WILLSON TM, BROWN PJ, STERNBACH DD, HENKE BR. The PPARs : from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem*, 2000, **43**, 527-550.
24. ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**, 801-809.
25. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes : the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*, 2001, **357**, 905-910.
26. ERICSSON CG, HAMSTEN A, NILSSON J et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*, 1996, **347**, 849-853.
27. FRICK MH, SYVANNE M, NIEMINEN MS et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation*, 1997, **96**, 2137-2143.
28. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 410-418.
29. MARTIN G, SCHOONJANS K, LEFEBVRE AM et al. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators. *J Biol Chem*, 1997, **272**, 28210-28217.
30. FROHNERT BI, HUI TY, BERNLOHR DA. Identification of a functional peroxisome proliferator-responsive element in the murine fatty acid transport protein gene. *J Biol Chem*, 1999, **274**, 3970-3977.
31. SCHOONJANS K, WATANABE M, SUZUKI H et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J Biol Chem*, 1995, **270**, 19269-19276.
32. BRANDT JM, DJOUADI F, KELLY DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 23786-23792.
33. MASCARO C, ACOSTA E, ORTIZ JA et al. Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 8560-8563.
34. MINNICH A, TIAN N, BYAN L, BILDER G. A potent PPAR $\alpha$  agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, **280**, E270-E279.
35. GILDE AJ, VAN DER LEE KA, WILLEMSSEN PH et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPAR $\beta/\delta$ , but not PPAR $\gamma$ , modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res*, 2003, **92**, 518-524.
36. GULICK T, CRESCI S, CAIRA T, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 11012-11016.
37. AOYAMA T, PETERS JM, IRITANI N et al. Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ). *J Biol Chem*, 1998, **273**, 5678-5684.
38. ORTIZ JA, MALLOLAS J, NICOT C et al. Isolation of pig mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene promoter : characterization of a peroxisome proliferator-responsive element. *Biochem J*, 1999, **337** (Pt 2), 329-335.
39. RODRIGUEZ JC, GIL-GOMEZ F, HEGARDT FG, HARO D. Peroxisome proliferator-activated receptor mediates induction of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by fatty acids. *J Biol Chem*, 1994, **269**, 18767-18772.

40. STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*, 1998, **98**, 2088-2093.
41. VU-DAC N, SCHOONJANS K, LAINE B et al. Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem*, 1994, **269**, 31012-31018.
42. VU-DAC N, SCHOONJANS K, KOSYKH V et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 741-750.
43. PETERS JM, HENNUYER N, STAELS B et al. Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J Biol Chem*, 1997, **272**, 27307-27312.
44. STAELS B, PEINADO-ONSURBE J, AUWERX J. Down-regulation of hepatic lipase gene expression and activity by fenofibrate. *Biochim Biophys Acta*, 1992, **1123**, 227-230.
45. STAELS B, VAN TOL A, SKRETTING G, AUWERX J. Lecithin : cholesterol acyltransferase gene expression is regulated in a tissue-selective manner by fibrates. *J Lipid Res*, 1992, **33**, 727-735.
46. BOULY M, MASSON D, GROSS B et al. Induction of the phospholipid transfer protein gene accounts for the high density lipoprotein enlargement in mice treated with fenofibrate. *J Biol Chem*, 2001, **276**, 25841-25847.
47. MARDONES P, PILON A, BOULY M et al. Fibrates down-regulate hepatic scavenger receptor class B type I protein expression in mice. *J Biol Chem*, 2003, **278**, 7884-7890.
48. HELLER F, HARVENG C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, **25**, 57-63.
49. MALMENDIER CL, LONTIE JF, DELCROIX C et al. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis*, 1989, **77**, 139-149.
50. BROOKS-WILSON A, MARCIL M, CLEE SM et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*, 1999, **22**, 336-345.
51. LAWN RM, WADE DP, GARVIN MR et al. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest*, 1999, **104**, R25-R31.
52. CHINETTI G, LESTAVEL S, BOCHER V et al. PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med*, 2001, **7**, 53-58.
53. CHINETTI G, LESTAVEL S, FRUCHART JC et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha reduces cholesterol esterification in macrophages. *Circ Res*, 2003, **92**, 212-217.
54. DEVCHAND PR, KELLER H, PETERS JM et al. The PPAR $\alpha$ -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1996, **384**, 39-43.
55. MADEJ A, OKOPIEN B, KOWALSKI J, et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, **36**, 345-349.
56. KLEEMANN R, GERVOIS PP, VERSCHUREN L et al. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NF $\kappa$ B-C/EBP- $\beta$  complex formation. *Blood*, 2003, **101**, 545-551.
57. YAMAZAKI K, KUROMITSU J, TANAKA I. Microarray analysis of gene expression changes in mouse liver induced by peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **290**, 1114-1122.
58. ANDERSON SP, CATTLEY RC, CORTON JC. Hepatic expression of acute-phase protein genes during carcinogenesis induced by peroxisome proliferators. *Mol Carcinog*, 1999, **26**, 226-238.
59. INOUE I, GOTO S, MATSUNAGA T et al. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) and PPAR $\gamma$  increase Cu $^{2+}$ , Zn $^{2+}$ -superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells. *Metabolism*, 2001, **50**, 3-11.
60. HUNT MJ, TYAGI SC. Peroxisome proliferators compete and ameliorate Hey-mediated endothelial cell activation. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, **283**, C1073-1079.
61. IGLARZ M, TOUZY RM, AMIRI F et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma activators on vascular remodeling in endothelin-dependent hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**, 45-51.

62. OGATA T, MIYAUCHI T, SAKAI S et al. Stimulation of peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) attenuates cardiac fibrosis and endothelin-I production in pressure-overloaded rat hearts. *Clin Sci*, 2002, **103**, S284-S288.
63. PASCERI V, CHENG JS, WILLERSON JT et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*, 2001, **103**, 2531-2534.
64. RIVAL Y, BENETEAU N, TAILLANDIER T et al. PPAR $\alpha$  and PPAR $\delta$  activators inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF- $\kappa$ B and expression of VCAM-1 in EAhy926 endothelial cells. *Eur J Pharmacol*, 2002, **435**, 143-151.
65. ZAHRADKA P, YURKOVA N, LITCHE B et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma inhibits human smooth muscle cell proliferation. *Mol Cell Biochem*, 2003, **246**, 105-110.
66. KINTSCHER U, LYON C, WAKINO S et al. PPAR $\alpha$  inhibits TGF- $\beta$ -induced  $\beta$ 5 integrin transcription in vascular smooth muscle cells by interacting with Smad4. *Circ Res*, 2002, **91**, e35-e44.
67. CHINETTI G, GRIGLIO S, ANTONUCCI M et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 25573-25580.
68. HARAGUCHI G, KOBAYASHI Y, BROWN ML et al. PPAR (alpha) and PPAR (gamma) activators suppress the monocyte-macrophage poB-48 receptor. *J Lipid Res*, 2003, **44**, 1224-1231.
69. COMBS CK, BATES P, KARLO JC, LANDRETH GE. Regulation of beta-amyloid stimulated proinflammatory responses by peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Neurochem Int*, 2001, **39**, 449-457.
70. SHU H, WONG B, ZHOU G et al. Activation of PPAR $\alpha$  or  $\gamma$  reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **267**, 345-349.
71. NEVE BP, CORSEAUX D, CHINETTI G et al. PPAR $\alpha$  agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation*, 2001, **103**, 207-212.
72. MARX N, MACKMAN N, SCHONBECK U et al. PPAR $\alpha$  activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation*, 2001, **103**, 213-219.
73. HOURTON D, DELERIVE P, STANKOVA J et al. Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome-proliferator-activated receptor alpha down-regulate platelet-activating-factor receptor expression in human macrophages. *Biochem J*, 2001, **354**, 225-232.
74. MARX N, KEHRLE B, KOHLHAMMER K et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes : implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*, 2002, **90**, 703-710.
75. FRICK MH, ELO O, HAAAPA K et al. Helsinki Heart Study : primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1237-1245.
76. ELKELES RS, DIAMOND JR, POULTER C et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate : the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 641-648.