

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 octobre 2016
Par M. Philippe GERVOIS**

**Récepteur PPAR alpha et pathologies inflammatoires :
Perspectives biologiques et cliniques**

Membres du jury :

Président : Philippe CHAVATTE, Professeur de Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Malika BALDUYCK, Maître de Conférences en Biochimie, HDR, PH, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Louisa GOUMIDI, PhD, Ingénieur de recherche, INSERM



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Philippe CHAVATTE

Je tiens à vous remercier vivement pour votre soutien et pour avoir accepté sans hésiter de juger ce travail et de présider le jury de soutenance. Et nos discussions scientifiques ??? Toujours agréables et enrichissantes.

A Madame Malika BALDUYCK

C'est avec émotion que je vous remercie de m'avoir soutenu tout au long de mon cursus. Vos encouragements et votre confiance m'ont été salutaires. Je vous témoigne également ma reconnaissance pour l'information et la formation que vous m'apportez. Le numérique est loin de pouvoir remplacer vos compétences et connaissances encyclopédiques en sciences biologiques et cliniques ainsi que votre grande culture dans bien d'autres domaines.

A Madame Louisa GOUMIDI

Quel bonheur et quel plaisir de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Nous avons souvent vécu les mêmes enchantements et parfois les mêmes déceptions. Des échanges toujours positifs grâce à notre passion semblable pour la recherche biomédicale.

RESUME DE LA THESE

L'axe de recherche principal concernant le récepteur PPAR α est l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation des gènes associés à des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires. Les dyslipidémies et l'inflammation sont deux composantes majeures de maladies cardio-vasculaires. Ces dernières années, de nombreux travaux précliniques ont permis de démontrer un nouveau rôle du PPAR α dans le contrôle des processus inflammatoires, qui, en situation chronique, favorisent le développement de l'athérosclérose. En outre, les voies de signalisation inflammatoires contrôlées par le PPAR α sont impliquées dans d'autres processus physiopathologiques. On peut citer l'hypertrophie cardiaque, la neuro-inflammation, l'inflammation pulmonaire, l'inflammation intestinale et l'inflammation hépatique. De nombreuses équipes de recherche étudient les effets du PPAR α et de ses activateurs dans ces contextes pathologiques. Ce récepteur est devenu une cible thérapeutique potentielle de grand intérêt dans la limitation des facteurs de risque des pathologies à composante inflammatoire. Pour autant, les bénéfices cliniques ne sont qu'en perspective d'évaluation.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
RESUME DE LA THESE.....	8
ABREVIATIONS	11
LISTE DES TABLES ET FIGURES	12
1. INTRODUCTION	13
2. DECOUVERTE DES PPAR	21
3. STRUCTURE ET LIGANDS DU PPAR α	25
3.1 Structure	25
3.2 Les ligands.....	27
4. FONCTIONS METABOLIQUES DU PPAR α	29
4.1 Régulation du métabolisme intracellulaire des lipides par le PPAR α	29
4.2 Régulation du métabolisme extracellulaire des lipides par le PPAR α	31
4.3 PPAR α et transport inverse du cholestérol	33
5. MECANISME D’ACTION DU PPAR α DANS LE CONTROLE DE L’INFLAMMATION	34
5.1 Mécanisme de transrepression de la voie de signalisation de l’IL-1 par le PPAR α	35
5.2 Mécanisme de transrepression de la voie de signalisation de l’IL-6 par le PPAR α	37
5.3 Effets du PPAR α sur les concentrations protéiques et les modifications post-traductionnelles des facteurs de transcription	39
5.4 Coopération PPAR α et récepteur aux glucocorticoïdes.....	40
6. PPAR α ET INFLAMMATION PATHOLOGIQUE.....	42
6.1 Inflammation vasculaire	42
6.2 Hypertrophie cardiaque	45
6.3 Neuroinflammation	47
6.4 Inflammation pulmonaire	49
6.5 Inflammation intestinale.....	51
6.6 Inflammation hépatique.....	52
CONCLUSION	56

ABBREVIATIONS

ACS, acyl-Coenzyme A synthétase

AF, *activation function*

AP-1, *activator protein-1*

Apo, apolipoprotéine

BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive

C/EBP, *CAAT/enhancer binding protein*

DBD, *DNA binding domain*

FA, *fatty acid*

FATP, *fatty acid transport protein*

GR, *glucocorticoid receptor*

HDL, *high-density lipoprotein*

IL-1, interleukine-1

IL-6, interleukine-6

LBD, *ligand binding domain*

LDL, *low density lipoprotein*

LPL, lipoprotéine lipase

NF- κ B, *nuclear factor kappa-B*

PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*

PPRE, *peroxisome proliferator response element*

RXR, *retinoid X receptor*

STAT3, *signal transducer and activator of transcription-3*

TG, triglycéride

VCAM-1, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*

ICAM-1, *Intracellulaire Adhesion Molecule-1*

VLDL, *very low density lipoprotein*

LISTE DES TABLES ET FIGURES

Table 1 :	Définitions du syndrome métabolique	15
Table 2 :	Harmonisation de la définition du syndrome métabolique	16
Figure 1 :	Mécanisme de transactivation par le PPAR α	23
Figure 2 :	Mécanisme de transrépression par PPAR α	24
Figure 3 :	Structure schématique du récepteur nucléaire PPAR α	25
Figure 4 :	Représentation schématique du domaine de fixation du ligand	26
Figure 5 :	Action de PPAR α sur le catabolisme des acides gras	30
Figure 6 :	Effets métaboliques des agonistes du PPAR α	31
Figure 7 :	Mécanisme de transrépression de la voie de signalisation de L'IL-1 par le PPAR α	36
Figure 8 :	Mécanisme de transrépression de la voie de signalisation de L'IL-6 par le PPAR α	38
Figure 9 :	Mécanisme de transrépression par le PPAR α et le récepteur aux glucocorticoïdes	41
Figure 10 :	Mécanisme d'action du PPAR α dans la neuroinflammation	48
Figure 11 :	Contrôle de la phase aiguë de l'inflammation par le PPAR α	53

1. INTRODUCTION

Dès leur identification, les récepteurs PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* = PPAR : récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosome) ont été étudiés dans le contexte de l'athérosclérose et des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. De nombreux processus impliqués dans ces pathologies sont des cibles caractérisées ou potentielles des PPAR. Les PPAR peuvent exercer une activité de régulation métabolique et inflammatoire qui explique leurs effets bénéfiques avérés ou suspectés. Certaines cellules, certaines voies métaboliques et certaines voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires (MCV) sont communes à d'autres pathologies à composante inflammatoire. Par conséquent, je commencerai mon manuscrit par un rappel de quelques données fondamentales concernant l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires.

L'athérosclérose est l'origine principale des pathologies vasculaires qui conduisent de façon ultime aux accidents vasculaires myocardiques, cérébraux et périphériques. Les MCV représentent une des causes majeures de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés. Des études épidémiologiques ont révélé l'existence de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux qui prédisposent à l'athérosclérose. L'athérosclérose est une maladie chronique qui se caractérise par l'accumulation de lipides et de tissus fibreux dans les vaisseaux sanguins et s'accompagne d'une réponse inflammatoire locale. Le développement de la lésion est lié à des processus complexes qui mettent en jeu des cellules circulantes (monocytes, lymphocytes) et les cellules de la paroi vasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses). La biologie de ces cellules est altérée par de nombreuses molécules très diverses telles que des lipides, des cytokines, des facteurs de coagulation, des enzymes, des récepteurs... L'infiltration, la prolifération de cellules au sein de la paroi vasculaire

combinées avec l'action de nombreux facteurs aboutit, à plus ou moins long terme, à la formation d'une plaque d'athérome qui rigidifie la paroi et rétrécit la lumière vasculaire. En cas de rupture de la plaque, un thrombus se forme et conduit quasi-systématiquement à un événement fatal.

La reconnaissance du regroupement de facteurs de risque en syndrome identifiable a constitué une étape majeure dans la compréhension du fondement du risque cardio-vasculaire dans la population générale. Il a souvent été remarqué qu'un même individu présente plusieurs facteurs favorisants tels qu'obésité, hypertension modérée, dyslipidémie, hyperinsulinémie et inflammation. Chez un tel patient, le risque de MCV est associé à un ensemble de perturbations métaboliques et physiologiques relativement modérées et non pas attribué à l'exacerbation d'un seul désordre. L'hypothèse émergente est que la coïncidence de ces facteurs est due à la présence d'un désordre sous-jacent défini sous le terme de « syndrome X » ou plus communément appelé « syndrome métabolique ». Alors que pour certains groupes d'experts, c'est la résistance à l'insuline qui est le facteur prédominant, pour d'autres c'est l'accumulation de la masse adipeuse viscérale qui est la cause majeure. Actuellement, les investigations qui tentent de définir ce syndrome métabolique se heurtent à un problème majeur : il n'y a pas de diagnostic simple pour détecter sa présence. Des comités d'experts ont cherché à établir une définition du syndrome métabolique par des décisions arbitraires visant à classer et à regrouper les composantes du syndrome.

Deux définitions principales ont été formulées (Table 1). La première émane de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (et reprise par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé) en 2005) qui place la résistance à l'insuline comme composante centrale (Alberti & Zimmet 1998). La seconde, établie par l'organisme américain NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report*) (NCEP 2001), et apparaît plus commode pour la pratique en médecine générale. En tous les

cas, le syndrome métabolique est considéré comme le facteur de prédisposition à l'athérosclérose aussi bien qu'au diabète de type 2.

<u>Définition NCEP ATP III</u> Trois critères parmi les suivants:	<u>Définition OMS et AFSSAPS</u>
<ul style="list-style-type: none"> ☐ Taille ≥102 cm (h), 88 cm (f) ≥94 cm (h), 80 cm (f) (Europe) ☐ Triglycérides ≥ 1,69 mmol/L (1,50 g/L) ☐ HDLc < 1.03 (h) mmol/L (h) ; 0,40 g/L < 1.29 mmol/L (f) ; 0,50 g/L ☐ PA ≥ 130/85 mmHg Ou HTA en traitement ☐ Glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L (1,01 g/L) 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Indice de masse corporelle > 30 kg/m² ☐ Triglycérides ≥ 1,7 mmol/L ou HDLc : < 0.9 (h) mmol/L (h) ; 35 mg/dl < 1.0 mmol/L (f) ; 40 mg/dl ☐ PA ≥ 140/90 mmHg Ou HTA en traitement ☐ PA ≥ 130/80 mmHg si diabète ☐ Microalbuminurie

Table 1 : Définitions du syndrome métabolique. Homme, h ; Femme, f ; Pression Artérielle, PA ; hypertension Artérielle, HTA ; *High Density Lipoprotein cholesterol*, HDLc. (NCEP ATP III, 2001-2002 ; OMS, 1999 et AFSSAPS 2005).

L'AFSSAPS est devenue l'ANSM en décembre 2011 : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé.

Le NCEP a défini trois catégories de risques : majeurs, sous-jacents et émergents. Les risques majeurs sont l'âge avancé, le tabagisme, l'hypertension artérielle, les concentrations élevées en cholestérol total, les concentrations basses en cholestérol HDL (« bon cholestérol ») et le diabète. Les facteurs sous-jacents sont l'obésité (abdominale), l'inactivité physique, et les facteurs génétiques. Les facteurs émergents (car associés aux maladies cardio-vasculaires diagnostiquées) regroupent les concentrations anormales de lipoprotéines et d'apolipoprotéines, l'intolérance au glucose, une glycémie à jeun anormale, un état pro-thrombotique et un état pro-inflammatoire. Les définitions sont variables et tiennent compte

de certaines spécificités géographiques. Une tentative d'harmonisation de la définition du syndrome métabolique a été proposée en 2009 (Table 2).

Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity
 K.G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I. Cleeman, Karen A. Donato, Jean-Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria and Sidney C. Smith, Jr

Measure	Categorical Cut Points
Elevated waist circumference*	Population- and country-specific definitions
Elevated triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is an alternate indicator†)	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Reduced HDL-C (drug treatment for reduced HDL-C is an alternate indicator†)	<40 mg/dL (1.0 mmol/L) in males; <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in females
Elevated blood pressure (antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension is an alternate indicator)	Systolic ≥130 and/or diastolic ≥85 mm Hg
Elevated fasting glucose‡ (drug treatment of elevated glucose is an alternate indicator)	≥100 mg/dL

Alberti K.G.M.M. et al 2009, *Circulation*

Table 2 : Harmonisation de la définition du syndrome métabolique par les groupes d'experts. Publication dans le journal *Circulation* en 2009.

La définition des profils de risque et la compréhension complète des mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose et du syndrome métabolique sont indispensables à une intervention pharmacologique adaptée et maîtrisée. La question fondamentale de la communauté médicale est de déterminer la priorité de l'intervention thérapeutique sur le mode de vie par rapport à la prise en charge pharmacologique.

Les lipides sont transportés dans le sang sous forme de lipoprotéines, complexes macromoléculaires résultant de l'association entre des lipides et des protéines appelées apolipoprotéines (apo). Ces complexes varient à la fois par leur taille et leur composition (*Very Low Density Lipoprotein* = VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; *Low Density Lipoprotein* = LDL : lipoprotéines de basse densité ; *High Density Lipoprotein* = HDL :

lipoprotéines de haute densité). Les VLDL et LDL distribuent les lipides à l'organisme. Les HDL ont pour fonction principale de rapatrier le cholestérol excédentaire vers le foie pour son recyclage ou son élimination. La synthèse, le flux, la capture et la dégradation de ces lipoprotéines s'organisent de manière ordonnée et équilibrée, assurant la répartition des lipides en fonction des besoins tissulaires de l'organisme. Le dérèglement du métabolisme des lipides peut conduire à des dyslipidémies telles que des concentrations élevées en cholestérol et en triglycérides et peut, à long terme et selon les niveaux atteints, favoriser l'apparition ou l'accentuation de pathologies vasculaires. De nombreuses études épidémiologiques ont révélé l'association entre MCV et dyslipidémies. L'hypercholestérolémie (concentration élevée du cholestérol LDL) est considérée comme un facteur de risque majeur pour les MCV. De même, l'hypoalphalipoprotéïnémie (concentration basse de HDL) seule ou en combinaison avec l'hypertriglycéridémie constitue un important facteur de risque de MCV (Haim *et al.*, 1999, Saku *et al.*, 1999).

Au cours des ces dernières années, il a été fermement démontré que l'inflammation n'est pas seulement associée aux syndromes coronaires aigus mais qu'elle représente un facteur clef dans l'initiation, la progression et les étapes physiopathologiques finales de l'athérosclérose (érosion, fissure et rupture de la plaque d'athérome) (Ross 1999). Les premières démonstrations sont issues de travaux sur les animaux. En effet, l'administration de régimes désormais qualifiés d'« athérogènes » à l'animal provoque l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales de la paroi vasculaire. De plus, des analyses histologiques des artères coronaires athéromateuses prélevées sur des patients mortellement victimes d'accidents coronariens ont révélé que l'instabilité et la rupture des plaques d'athérome sont caractérisées par la présence de cellules spumeuses, de macrophages, de lymphocytes, de cellules mastocytaires, bref, de cellules activées pendant l'inflammation (Kohchi *et al.*, 1985). Des régions artérielles telles que les branches, les bifurcations et les courbes altèrent le flux

sanguin et sont des cibles sensibles à la modification de l'endothélium. A ces endroits de la paroi vasculaire, l'adhésion, la migration, et l'accumulation de cellules circulantes telles que les monocytes et les cellules T sont favorisées. Ainsi, une des premières étapes de l'athérogenèse est l'adhésion des leucocytes à l'endothélium. Normalement, l'endothélium intact ne permet pas cette adhésion. Mais le dysfonctionnement endothélial peut favoriser l'expression de protéines appelées molécules d'adhésion des cellules vasculaires (*Vascular Cell Adhesion Molecule* = VCAM; *Intracellular Cell Adhesion Molecule* = ICAM). L'expression de ces molécules est augmentée par des facteurs solubles proathérogènes (LDL oxydées) ou pro-inflammatoires (cytokines telles que *Interleukine-1* = IL-1 ; *Tumor Necrosis Factor alpha* = TNF α ; *Interleukine-6* = IL-6).

Lors d'une agression de l'organisme, la réaction inflammatoire va permettre une réponse rapide, adaptée et optimale, nécessaire au maintien de l'intégrité de l'organisme. La réponse initiale très largement non spécifique, servira de moyen d'alerte mais aussi de lutte contre l'agression. La sécrétion des facteurs solubles tels que les cytokines va permettre l'activation des cellules du système immunitaire qui doivent défendre l'organisme. L'inflammation est donc avant tout bénéfique. C'est davantage le cadre de l'état inflammatoire chronique et le large spectre d'action des cytokines pro-inflammatoires qui prédisposera à l'installation progressive, lente et silencieuse de l'athérosclérose.

La recherche d'une démarche thérapeutique nécessite la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu au cours de l'athérosclérose. Actuellement, de nombreux travaux visent à approfondir nos connaissances au niveau moléculaire et sont focalisés sur l'identification des gènes des protéines cibles et des molécules régulatrices. Plusieurs gènes cruciaux impliqués dans la réponse inflammatoire liée aux processus athérogènes sont activés par des facteurs de transcription. Les plus importants sont : le facteur nucléaire κB (*Nuclear Factor κB* = NF- κB), Fos, Jun, les activateurs et transducteurs du

signal de la transcription (*Signal Transducer and Activator of Transcription* = STAT). Ces facteurs sont les intermédiaires indispensables à l'action des cytokines sur les gènes cibles de l'inflammation. De nombreuses observations ont montré que le NF- κ B est intensément activé dans les leucocytes de patients atteints d'athérosclérose. Sa présence est détectée dans la paroi vasculaire et ses concentrations sont élevées et en corrélation avec l'étendue du processus athéromateux mais faibles dans la paroi vasculaire normale.

Les facteurs solubles sécrétés par les cellules activées au cours de l'inflammation, notamment hormones et cytokines, n'ont pas une action restreinte au site de l'agression mais des effets visant à mobiliser la réponse de l'organisme tout entier. Ainsi, l'ensemble des réactions immédiates déclenchées par les facteurs circulants est regroupé sous le nom de phase aiguë de l'inflammation (*Acute Phase Response* = APR) (Baumann & B. Gauldie 1990). Le foie est la cible principale des médiateurs de l'inflammation systémique. Les médiateurs inflammatoires sont classés en quatre catégories : (1) les cytokines de type IL-6 (IL-6, IL-11, oncostatine M...); (2) les cytokines de type IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , TNF α ...); (3) les glucocorticoïdes ; (4) les facteurs de croissance (facteur de croissance hépatique, facteur de croissance fibroblastique...). La réponse hépatique aux cytokines pro-inflammatoires se caractérise par des modifications de la plupart des voies métaboliques et de la stimulation des « protéines de la phase aiguë » (*Acute Phase Response Protein* = APRP). L'IL-6 est reconnue comme le principal régulateur de la plupart des APRP. L'action de l'IL-6 est, globalement, une stimulation de l'expression des gènes des APRP de type-2 dites spécifiques de l'IL-6. Ce groupe de protéines comprend les trois chaînes ($\alpha\beta\gamma$) du fibrinogène, l'haptoglobine et des anti-protéases (α 1-antitrypsin, thiostatin, α -2 macroglobuline). Le groupe d'APRP de type-1 régulées par l'IL-1 est distinct de celui de l'IL-6. L'IL-1 et le TNF α augmente, par exemple, l'expression des gènes de la sérum amyloïde A, de l' α -1 glycoprotéine acide, de la protéine C-réactive (*C-reactive protein* = CRP), de l'haptoglobine

et du complément C3. Toutefois, l'appartenance des protéines précitées au groupe des APRP dépend de l'espèce considérée. Quoique les glucocorticoïdes puissent stimuler l'expression du gène de certaines protéines de la phase aiguë, leur action est principalement une inhibition de l'effet de l'IL-1 et de l'IL-6.

Des concentrations élevées en IL-6 et en APRP sont mesurées chez des patients atteints de syndrome coronarien aigu et reflètent un état inflammatoire chronique (Lind 2003, Ridker *et al.*, 1998, Ridker *et al.*, 2001, Ridker *et al.*, 2003). En l'occurrence, de nombreuses études épidémiologiques ont décrit le fibrinogène comme un facteur de risque indépendant dans le développement des maladies cardio-vasculaire et du système vasculaire périphérique et cérébral. De plus, plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire et métabolique tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'hyperalipoprotéïnémie et le diabète sont associés à des concentrations élevées de fibrinogène. La protéine C-réactive est, elle aussi, considérée comme un marqueur important de l'état inflammatoire chronique et comme un facteur prédictif du risque de développement de MCV. La reconnaissance de facteurs de risque indépendants dans les MCV a conduit à la recherche de thérapies spécifiques visant à abaisser les niveaux plasmatiques de protéines telles que le fibrinogène et la CRP.

2. DECOUVERTE DES PPAR

Les peroxysomes sont des organites cytoplasmiques ubiquitaires délimités par une seule membrane abritant une matrice contenant tout un ensemble d'enzymes impliquées dans des voies cataboliques et anaboliques. Ces enzymes participent aux divers processus du métabolisme des lipides tels que la dégradation d'acides gras et de leurs dérivés *via* la β -oxydation ou encore la synthèse de lipides, du cholestérol et des dolichols. Les principaux substrats du peroxysome sont les acides gras à très longue chaîne, les acides dicarboxyliques, les prostaglandines, les intermédiaires des acides biliaires et les composés issus de synthèses chimiques (toxiques, médicaments, dérivés plastiques, herbicides...). Chez les rongeurs, une exposition soutenue à ces substrats provoque une prolifération peroxysomale, une hépatomégalie suivie d'une hépato-carcinogénèse. Ces composés sont regroupés sous le terme de « proliférateurs de peroxysomes ». La recherche du mécanisme moléculaire permettant d'établir le lien entre les proliférateurs de peroxysomes et la β -oxydation peroxysomale, l'hépatomégalie et l'hépatocarcinogénèse a nécessité de nombreux efforts de recherche. Puisque la prolifération peroxysomale s'accompagne également de l'induction de l'expression de gènes encodant les enzymes de la β -oxydation peroxysomale et microsomale, un mécanisme basé sur l'existence d'un facteur de transcription médiateur de l'action des proliférateurs de peroxysomes au niveau génique a été postulé. Cette hypothèse a conduit à l'identification des « récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes » ou « PPAR » (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* : PPAR) (Issemann & Green 1990).

Les PPAR sont donc des facteurs de transcription activables par des ligands. Les PPAR appartiennent à la super famille des récepteurs nucléaires (Mangelsdorf *et al.*, 1995, Tsai & O'Malley 1994). Ces récepteurs font l'objet d'intenses recherches qui visent à cerner leur fonction dans le métabolisme (Desvergne & Wahli 1999) et le contrôle des processus

inflammatoires (Gervois *et al.*, 2007, Gervois & Mansouri 2012). Trois isoformes de PPAR ont été identifiés: α , $\beta(\delta)$, et γ , chacune étant encodée par des gènes distincts et caractérisée par des profils d'expression tissulaire différents tant à l'âge adulte qu'au cours du développement. (Braissant & Wahli 1998).

Le PPAR α , qui fait l'objet de cette thèse, fut le premier membre de la famille à être identifié (Issemann & Green 1990). Les premiers travaux ont révélé son expression dans de nombreux tissus tels que le foie, le rein, le cœur, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le cerveau, l'intestin, la rate, les poumons. Par la suite, l'expression du PPAR α a été détecté à des niveaux variables dans plusieurs types cellulaires de la paroi vasculaire, incluant les cellules endothéliales, les cellules musculaire lisses (CML) ainsi que dans des cellules du système immunitaire (monocytes/macrophages et lymphocytes). Le PPAR α participe au maintien de l'homéostasie énergétique mais également à la modulation de certaines voies de signalisation inflammatoire (Harmon *et al.*, 2011) (Choi & Bothwell 2012, Cunard *et al.*, 2002).

Le PPAR α a été décrit initialement comme étant un facteur de transcription, c'est à dire capable de se fixer à l'ADN. En tant que récepteurs nucléaire, le PPAR α doit interagir avec son ligand pour se fixer à l'ADN et déclencher l'activation de la transcription des gènes, un processus appelé transactivation. Le PPAR α se fixe directement à l'ADN sous forme d'hétérodimère, après s'être associé à des récepteurs de l'acide rétinoïque du type RXR (Figure 1). Le complexe hétérodimérique PPAR/RXR se fixe sur des séquences particulières de l'ADN localisées dans la région régulatrice (promoteur) des gènes cibles. Ces séquences sont dénommées « éléments de réponse aux proliférateurs de peroxyosome » (*Peroxisome Proliferator-Response Element* = PPRE). Les PPRE sont constitués par la juxtaposition de deux motifs hexanucléotidiques de séquence consensus AGGTCA. La répétition directe du

motif est séparée par 1 ou 2 nucléotides (Gervois *et al.*, 1999b) et précédée d'une courte séquence riche en A/T. Ainsi, l'élément de réponse type est de la forme : A/T AGGTCA (N)_{1,2} AGGTCA . (Desvergne & Wahli 1999) (Gervois *et al.*, 1999a)

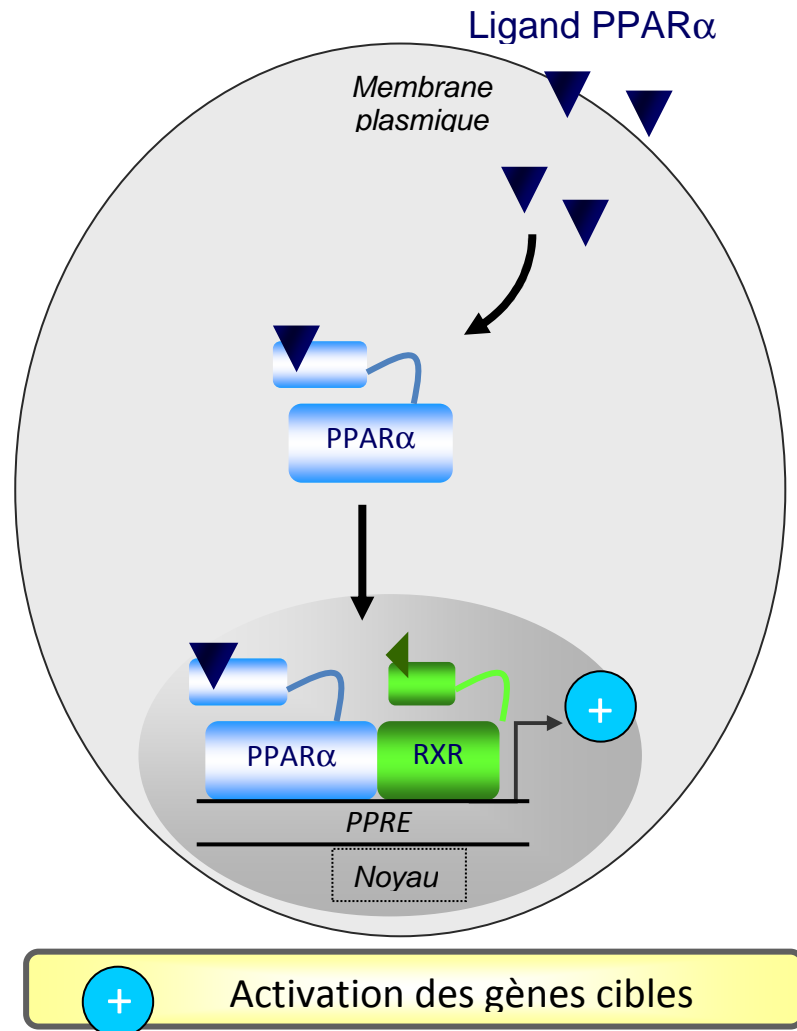


Figure 1 : Mécanisme de transactivation par le PPAR α . Ce mécanisme nécessite la fixation du récepteur sur l'ADN après activation par le ligand puis dimérisation avec RXR.

Par ailleurs, plusieurs études ont décrit le PPAR α , comme un facteur capable de réprimer la transcription des gènes sans qu'il soit nécessaire qu'il se lie à l'ADN, un processus appelé transrépression. En réalité, le PPAR α , activé par son ligand interfère avec les voies de signalisation qui impliquent les facteurs de transcription tels que le NF- κ B, Fos, Jun, et STATs (Figure 2). Cette interférence s'opère par une interaction physique entre le

PPAR α et les facteurs de transcription. Cette interaction a pour conséquence de produire des complexes protéiques inactifs (Gervois *et al.*, 2007, Marx *et al.*, 2004). Sur le plan biologique, cette transrepression explique la modulation des voies de transduction de signaux inflammatoires par le PPAR α comme c'est le cas pour d'autres récepteurs nucléaires et principalement pour le récepteur aux glucocorticoïdes.

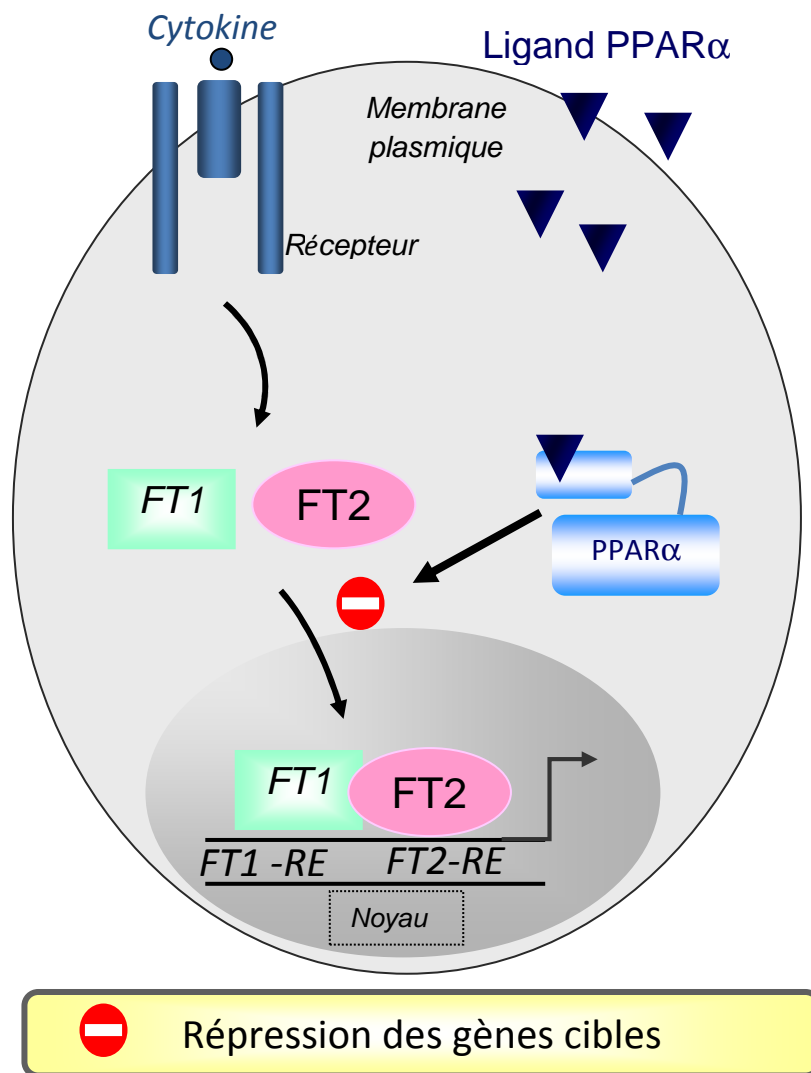


Figure 2 : Mécanisme de transrepression par le PPAR α . Ce mécanisme nécessite l'interaction entre le PPAR α et le facteur de transcription FT1 ou FT2. Cette interaction empêche la formation du complexe [FT1-FT-2] normalement indispensable à l'activation des gènes. Ceci altère la stimulation des gènes cibles de la cytokine.

3. STRUCTURE ET LIGANDS DU PPAR α

3.1 Structure

Le PPAR α est structuré comme la plupart des autres récepteurs nucléaires en domaines fonctionnels dénommés A/B, C, D, et E/F (Figure 3). Le domaine A/B supporte une fonction d'activation indépendante de la fixation du ligand (*Activation Function-2 = AF-1*). La région centrale, qui renferme le domaine de fixation à l'ADN (domaine C), est la plus conservée parmi les membres de la famille des récepteurs nucléaires. Ce domaine abrite une structure en deux doigts à zinc très conservés qui permettent l'interaction avec la molécule d'ADN en des sites spécifiques. La région C-terminale est la deuxième région la mieux conservée et contient le domaine E. Cette région est dépositaire de nombreuses fonctions, en particulier celle d'activation des gènes dépendante de la fixation du ligand (*Activation Function-2 = AF-2*).

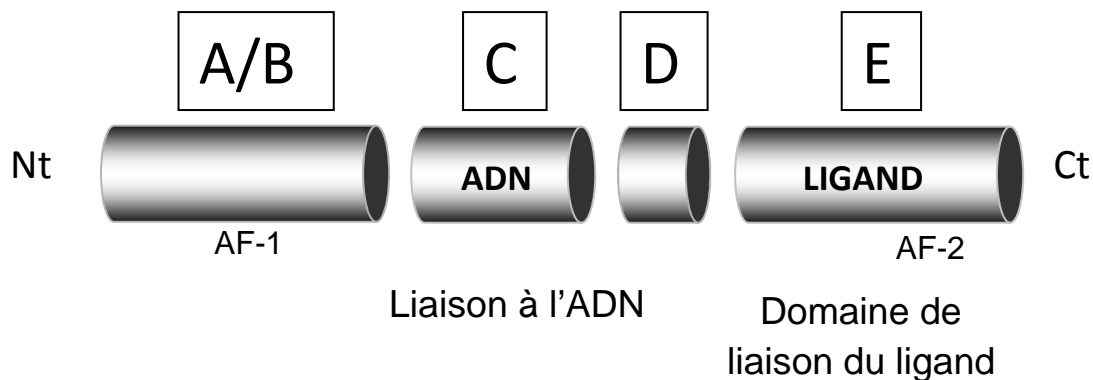


Figure 3 : Structure schématique du récepteur nucléaire PPAR α . AF-1 : « *Activation function-1* » ; AF-2 : « *Activation function-2* » ; Nt : extrémité N-terminale ; Ct : extrémité C-terminale.

La fixation du ligand au récepteur est l'événement majeur qui convertit le récepteur nucléaire en facteur de transcription actif. Les études cristallographiques de quelques récepteurs ont montré l'existence de différences structurales notables dans le domaine de fixation à l'ADN selon qu'il s'agisse du récepteur sous forme libre ou complexée, fixant un agoniste ou un antagoniste (Bourguet *et al.*, 1995, Renaud *et al.*, 1995, Wagner *et al.*, 1995). Ces différences sont liées à la position de l'hélice 12 au sein du domaine de transactivation AF-2. En l'absence du ligand, l'hélice 12 est écartée de la poche accueillant le ligand. En revanche lorsque le ligand se lie au récepteur, l'hélice 12 subit une torsion et se replie pour sceller la poche contenant le ligand, stabilisant la liaison de ce dernier au récepteur (Figure 4).

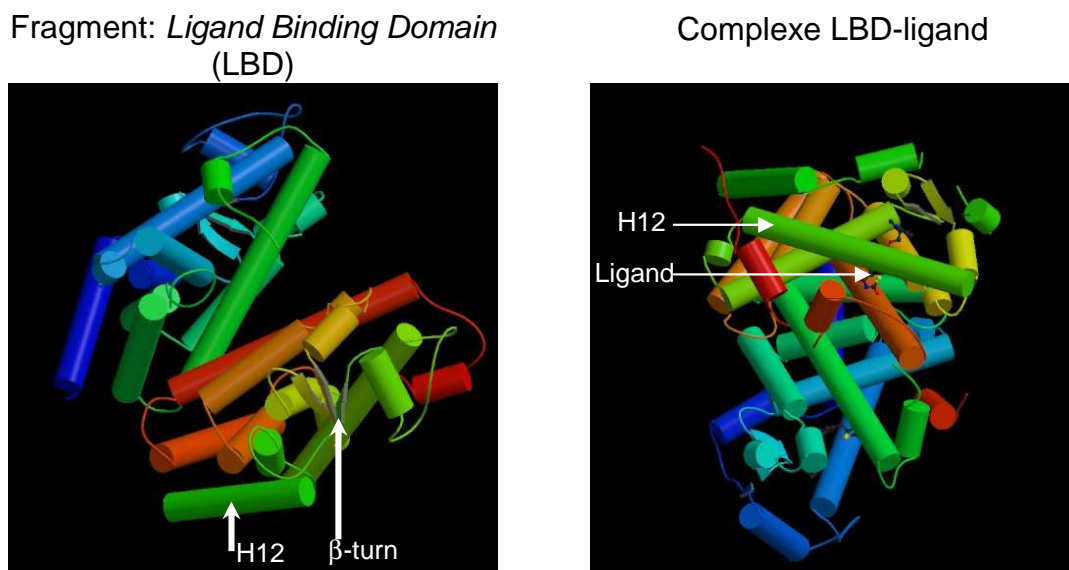


Figure 4 : Représentation schématique du domaine de fixation du ligand. LBD : « *Ligand Binding Domain* ». H12 : hélice 12. *β-turn* : coude- β .

Le domaine AF-2 devient alors capable d'activer la transcription. En présence d'un antagoniste comme le raloxifène pour le récepteur aux œstrogènes, l'hélice subit une rotation de 110° et se trouve décalée par rapport à la position observée en présence de l'agoniste,

annulant ainsi directement la capacité du domaine AF-2 à activer la transcription et empêchant l'agoniste de se fixer au récepteur.

3.2 Les ligands

Les ligands "PPAR" connus ou en développement sont aujourd'hui très nombreux. Ils sont parfois classés en ligands endogènes, naturels ou synthétiques (Pirat *et al.*, 2012). PPAR α a été décrit comme le récepteur d'une large variété de molécules tels que des herbicides et des composants des matières plastiques comme les phthalates et regroupées sous le terme de proliférateurs de peroxysomes. Administrés à des rongeurs, ces composés provoquent non seulement une augmentation de la taille et du nombre des peroxysomes mais également une hépatomégalie et de façon ultime une hépato-carcinogénèse. Ces dernières complications n'ont, cependant, jamais été observées chez l'Homme. Pourtant, il est rationnel d'admettre que le risque persiste et que le principe de précaution prévaut. En outre, certains proliférateurs de peroxysome tels que les phthalates sont considérés comme des perturbateurs endocriniens et par conséquent susceptibles de contribuer aux pathologies métaboliques et à l'infertilité.

En plus de leurs importantes fonctions structurales, les acides gras (AG : Acides Gras) constituent une source d'énergie majeur pour l'organisme. Leur fonction de modulation du métabolisme énergétique *via* les régulations biochimiques des voies métaboliques est démontrée depuis bien longtemps. Plus récemment, un concept de fonction « hormonal » a été attribué aux AG et à leurs dérivés suite à la découverte de leur capacité à se lier à des récepteurs nucléaires et notamment au PPAR α . Ces découvertes ajoutent un nouveau mode d'action des AG, à savoir, la modulation de l'expression génique de protéines qui orchestrent le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Des AG saturés tels que les acides myristique

et stéarique ou encore des AG insaturés tels que l'acide α -linoéique, l'acide arachidonique et ses dérivés sont capables de se fixer sur le PPAR α pour l'activer mais avec des affinités de l'ordre du micro- ou du millimolaire. Ces faibles affinités soulèvent l'interrogation concernant la réalité de l'impact sur la biologie cellulaire. Néanmoins, les concentrations intracellulaires atteintes sont parfois très élevées, ce qui peut permettre une activation du récepteur. De plus, la diversité des ligands endogènes constitue une mixture dont le pool global pourrait expliquer l'activation endogène du PPAR α . En outre le PPAR α est considéré comme un détecteur et un modulateur central capable d'influencer de multiples fonctions biologiques en réponse à la qualité et la quantité des métabolites d'origine nutritionnelle (Rotman & Wahli 2009). La recherche des ligands endogènes du PPAR α reste un domaine très actif notamment sur les dérivés d'AG. Par exemple, des dérivés naturels d'acides gras et d'éthanolamine exercent une action dépendante du PPAR α . En effet, l'oleylethanolamide (OEA) est capable de réduire les niveaux de cholestérol circulants et de stimuler la lipolyse chez les rongeurs de façon absolument dépendante du PPAR α (Fu *et al.*, 2003, Guzmán *et al.*, 2004). Par ailleurs, le 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine (16:0/18:1-GPC) a été identifié en tant que ligand endogène de haute affinité pour le PPAR α (Chakravarthy *et al.*, 2009). En outre, ces travaux révèlent que l'activation du récepteur PPAR α par les AG endogènes ou alimentaires joue un rôle déterminant dans l'homéostasie énergétique.

Certains acides gras saturés ou insaturés font également partie des lipides modulateurs de la réponse inflammatoire et immune (Gillies *et al.*, 2012, Wu 2004). Le 8-hydroxyeicosatetraenoic acid (8(S)-HETE) est l'un des plus efficaces eicosanoïdes endogènes capable d'activer le PPAR α . Il est synthétisé par la voie de la lipoxygénase à partir de l'acide arachidonique. D'autres eicosanoïdes tel que la prostacycline, des prostaglandines et le leukotriène B₄ sont aussi des ligands du PPAR α (Devchand *et al.*, 1996). Des acides epoxyeicosatriénoïques ω -hydroxylés sont d'autres ligands de haute affinité (Cowart *et al.*,

2002). Ces découvertes sont à la base du bien fondé permettant d'émettre l'hypothèse qui énonce que le PPAR α pourrait être étroitement impliqué dans la modulation de la signalisation inflammatoire par ces acides gras et dérivés. Une première preuve provient d'une étude sur le palmitoylethanolamide, un ligand endogène du PPAR α . Cette molécule est capable d'atténuer l'inflammation *in vivo* dans un modèle de souris répondant à une stimulation inflammatoire artificielle (D'Agostino *et al.*, 2007). Il a également été montré que le palmitoylethanolamide peut contrôler la douleur d'origine inflammatoire chez la souris sauvage mais pas chez la souris déficiente en PPAR α (souris PPAR α -KO = « PPAR α knockout ») (D'Agostino *et al.*, 2009b). Sur le plan pharmacologique, l'activité du PPAR α peut être modulée par des ligands synthétiques que sont les médicaments de la classe des fibrates (clofibrate, fénofibrate, ciprofibrate, bezafibrate, gemfibrozil). Les fibrates sont largement utilisés en clinique depuis des décennies dans le traitement des dyslipidémies. Pourtant, le mécanisme d'action de ces principes actifs n'a été décrit qu'à la suite de la découverte du PPAR α . Il est important de noter que l'utilisation expérimentale actuelle des fibrates permet encore de nos jours, de révéler de nouvelles fonctions biologiques du récepteur tant dans le métabolisme énergétique que dans le contrôle des voies de signalisation de l'inflammation. Ceci continue d'ouvrir et de développer de nouveaux champs de recherche associés à des applications potentielles dans les pathologies associées à des désordres métaboliques ou/et à une composante inflammatoire.

4. FONCTIONS METABOLIQUES DU PPAR α

4.1 Régulation du métabolisme intracellulaire des lipides par le PPAR α

Le PPAR α exerce une fonction de modulateur du métabolisme intracellulaire des acides gras (figure 5). Le PPAR α est exprimé à des niveaux élevés dans les tissus à haut potentiel catabolique pour les acides gras et régule l'expression des gènes des enzymes impliquées dans la β -oxydation telles que l'acyl-CoA oxidase (*Acyl-CoA oxidase = ACO*),

l'enzyme multifonctionnelle et la 3-cétoacyl-coenzyme A thiolase. Les concentrations intracellulaires des acides gras sont, en partie, sous le contrôle de l'activité de la protéine de transport des acides gras (*Fatty Acid Transport Protein* = FATP) qui permet l'entrée des acides gras dans la cellule. Ces concentrations sont aussi affectées par l'activité de l'acyl-CoA synthétase (*Acyl-CoA synthetase* = ACS) qui piège les acides gras à l'intérieur de la cellule suite à leur conversion en dérivés esters. L'activation du PPAR α aboutit à l'induction de l'expression de FATP dans le foie et à l'augmentation de l'expression de l'ACS dans le foie et le rein (Gervois *et al.*, 2000).

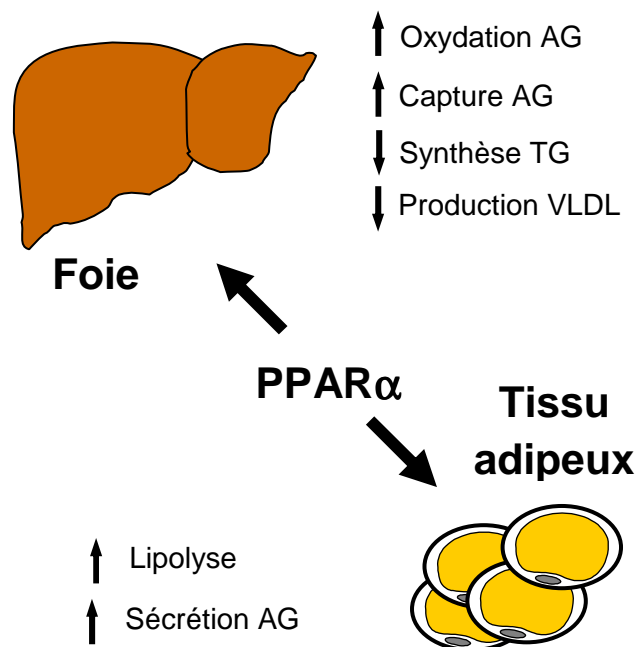


Figure 5 : Le PPAR α accélère le catabolisme des acides gras par une directe dans le tissu hépatique et une action indirecte sur le tissu adipeux. AG, acides gras ; TG, triglycérides; VLDL, *very low density lipoprotein*.

Le métabolisme des acides gras est également influencé par le flux des acides gras capturés par la mitochondrie. Le PPAR α favorise l'entrée des acides gras dans la mitochondrie en induisant l'expression des gènes de l' α -carnitine palmitoyltransférase-I (Gervois *et al.*, 2000).

Par leurs effets sur l'expression des gènes des transporteurs et des enzymes d'oxydation des acides gras, les activateurs du PPAR α dirigent le flux des acides gras vers la β -oxydation et diminuent par conséquent le pool d'acides gras incorporables sous forme de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL). Par conséquent, la synthèse des triglycérides est inhibée et la production de VLDL est diminuée. Le catabolisme des acides gras favorisé par l'activation du PPAR α provoque indirectement la lipolyse au sein du tissu adipeux et la sécrétion des acides gras. Le PPAR α maintient l'homéostasie lipidique en contrôlant le flux d'acides gras venant des tissus périphériques comme le tissu adipeux, vers le foie (Figure 5).

4.2 Régulation du métabolisme extracellulaire des lipides par le PPAR α

Des études menées chez les rongeurs et chez l'homme ont permis de décrire les voies métaboliques majeures affectées par les activateurs de PPAR α tels que les fibrates et d'expliquer leurs effets sur le métabolisme des lipoprotéines (Gervois *et al.*, 2000) (Figure 6).

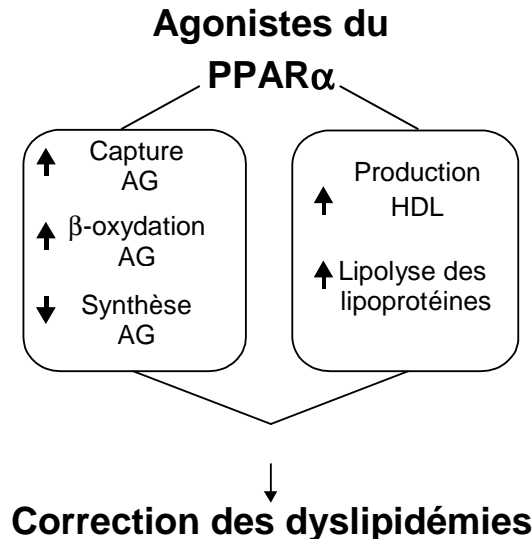


Figure 6 : Effets métaboliques des agonistes du PPAR α . (AG = acide gras).

Les effets des agonistes du PPAR α peuvent se résumer de la façon suivante :

- 1- Induction de la lipolyse des lipoprotéines
- 2- Synthèse limitée de triglycérides hépatiques et production atténuée de VLDL liés à l'augmentation de la capture des acides gras (AG), accélération du catabolisme des acides gras et diminution de leur synthèse.
- 3- Accroissement du catabolisme des LDL.
- 4- Augmentation de la production des HDL et stimulation du transport inverse du cholestérol.

Le rôle du PPAR α dans le métabolisme des triglycérides a été établi de manière convaincante. L'effet hypotriglycéridémiant des activateurs du PPAR α est le résultat de l'augmentation de la lipolyse des lipoprotéines VLDL et de l'augmentation du catabolisme des acides gras. La concentration plasmatique et le processus de clairance des triglycérides sont influencés par l'activité des protéines telles que la lipoprotéine lipase (LPL) et l'apolipoprotéine C-III (apo C-III). La LPL favorise le catabolisme des VLDL alors que l'apo C-III l'inhibe. L'activation du PPAR α induit l'expression de la LPL (Hertz *et al.*, 1995, Schoonjans *et al.*, 1995, Staels *et al.*, 1995) et réprime l'expression de l'apo C-III dans le foie (Hertz *et al.*, 1995, Staels *et al.*, 1995). Le mécanisme de répression génique de l'apo C-III par le PPAR α apparaît relativement complexe. Les activateurs du PPAR α tels que les fibrates augmentent l'expression du récepteur nucléaire Rev-erb α qui est un répresseur de transcription des gènes (Gervois *et al.*, 1999b, Vu-Dac *et al.*, 1998). L'augmentation de l'expression du Rev-erb α aboutit à la répression de l'expression de l'apo C-III. Un tel mécanisme est en accord avec l'observation d'une augmentation des triglycérides plasmatiques et de l'apo C-III dans les souris déficientes pour le Rev-erb α . Raspé *et al.* ont démontré que le gène de l'apo C-III est un gène cible du Rev-erb α qui agit comme un répresseur physiologique de l'expression de l'apo C-III et participe ainsi à l'homéostasie lipidique (Raspé *et al.*, 2002). Ainsi, PPAR α module l'expression de l'apo C-III de façon

indirecte *via* le Rev-erb α , ce qui explique, au moins partiellement, l'action du PPAR α sur la diminution des triglycérides sériques.

L'équipe du Professeur Rubin (Berkeley, Etats-Unis), a caractérisé une apolipoprotéine dénommée apolipoprotéine A-V (apo A-V) (Pennacchio *et al.*, 2001). L'apo A-V est sélectivement produite par le foie et apparaît être un déterminant majeur des concentrations de triglycérides plasmatiques. En effet, la caractérisation de souris transgéniques qui expriment l'apo A-V humaine et de souris qui portent une version invalidée du gène de l'apo A-V, a démontré que son expression génique est étroitement et inversement corrélée avec les concentrations plasmatiques de triglycérides. Puisque le PPAR α régule l'expression du gène de plusieurs apolipoprotéines, l'apo A-V apparaît comme une cible potentielle. IL a été effectivement démontré que le gène de l'apo A-V humaine est un gène cible du PPAR α .

4.3 PPAR α et transport inverse du cholestérol

Les quantités d'apo A-I et des HDL sont inversement corrélées avec l'incidence des maladies cardiovasculaires (Miller & Miller 1975). De nombreuses études étayent le rôle protecteur des HDL grâce à leur fonction d'épuration et de recyclage du cholestérol en excès des tissus périphériques vers le foie. Le cholestérol des cellules périphériques est capturé par les HDL qui le retournent au foie pour une élimination directe *via* la bile ou une conversion en acides biliaires. Les apo A-I et A-II sont des constituants protéiques majeurs des HDL. L'activation du PPAR α provoque l'induction des gènes des apolipoprotéines A-I et A-II (Berthou *et al* 1996, Vu-Dac *et al* 1995). Par suite, la production hépatique des HDL est augmentée. Par ailleurs, les PPAR sont exprimés dans le macrophage où ils favorisent l'efflux du cholestérol du macrophage vers les particules HDL. Cet effet s'explique par

l'augmentation de l'expression des gènes des transporteurs transmembranaires de cholestérol. Ainsi, l'activation des PPAR et du PPAR α , en particulier, favorise le transport inverse du cholestérol. De nos jours, « l'histoire des HDL » évolue. En effet, les lipoprotéines HDL sont encore plus complexes que l'on pouvait l'escompter (Mendivil *et al.*, 2016). Des travaux récents montrent qu'en fait, les HDL se déclinent en une multitude de sous classe. Cette hétérogénéité est liée aussi bien à la taille qu'à la composition de ces particules.

5. MECANISME D'ACTION DU PPAR α DANS LE CONTROLE DE L'INFLAMMATION

La démonstration initiale d'une fonction régulatrice possible du PPAR α dans la signalisation inflammatoire a été observée pour la première fois dans les souris totalement déficientes en PPAR α qui répondent à un stimulus inflammatoire par une réponse exacerbée. Suite à cette découverte, de nombreuses équipes de recherche ont mené d'intenses travaux afin d'identifier les mécanismes possibles permettant d'expliquer l'effet d'atténuation de l'inflammation par ce récepteur. Les mécanismes découverts sont indépendant de la fixation du PPAR α à l'ADN, un mode de fonctionnement souvent appelé « transrépression » tel que définit plus haut. De nombreuses publications révèlent une communication entre la voie de signalisation du PPAR α et celles de nombreux facteurs de transcription « transduisant » les signaux de messagers inflammatoires. Les principaux facteurs sont les C/EBP, les STAT, le complexe AP-1 (composé des protéines c-fos et c-jun) et le complexe NF- κ B composé le plus fréquemment des sous-unités protéiques p50 et p65. La méthodologie expérimentale est basée sur des modèles dans lesquels la réponse inflammatoire est déclenchée par le traitement ou l'administration de cytokines (TNF α , IL-1, IL-6) ou d'endotoxines (lipopolysaccharide = *LPS*).

5.1 Mécanisme de transrepression de la voie de signalisation de l'IL-1 par le PPAR α

Le premier mécanisme identifié *in vitro* est l'interaction physique entre la protéine PPAR α et soit le complexe protéique NF- κ B soit le complexe protéique AP-1. Ces facteurs de transcription perdent alors leurs activités transcriptionnelles, ce qui conduit à un blocage de régulation de leurs gènes cibles (Figure 7). Ainsi, ce mécanisme explique que l'activation du PPAR α par son ligand inhibe l'expression de VCAM-1 et de l'endotheline-1 dans les cellules endothéliale humaine en culture et diminue la production de l'IL-6 par les cellules musculaires lisses humaines cultivées en présence d'IL-1 (Delerive et al 1999a, Marx et al 1999, Xu et al 2001). *Ex vivo*, un traitement par les fibrates réprime l'expression de l'IL-6 dans des aortes stimulées par le LPS alors que cet effet n'est pas observé dans les aortes de souris déficientes en PPAR α démontrant la présence indispensable du récepteur (Delerive et al 1999a). De plus, autant les ligands endogènes que exogènes du PPAR α réduisent le degré de stimulation inflammatoire du macrophage enclenchée par le LPS et l'interféron- γ (Crisafulli *et al.*, 2009).

En complément de l'interaction directe PPAR α /NF- κ B, les fibrates peuvent activer l'expression de I κ -B qui est capable de séquestrer, naturellement, p50 et p65 et ainsi d'éteindre la signalisation. Cette régulation, par les fibrates, a été observée dans les cellules musculaires lisses humaines et les hépatocytes primaires humains (Delerive *et al.*, 2000, Kleemann *et al.*, 2003) et *in vivo*. Par conséquent, l'amplification de la rétention cytosolique de facteurs de transcription activables par des cytokines constitue un mécanisme additionnel des propriétés anti-inflammatoires du PPAR α .

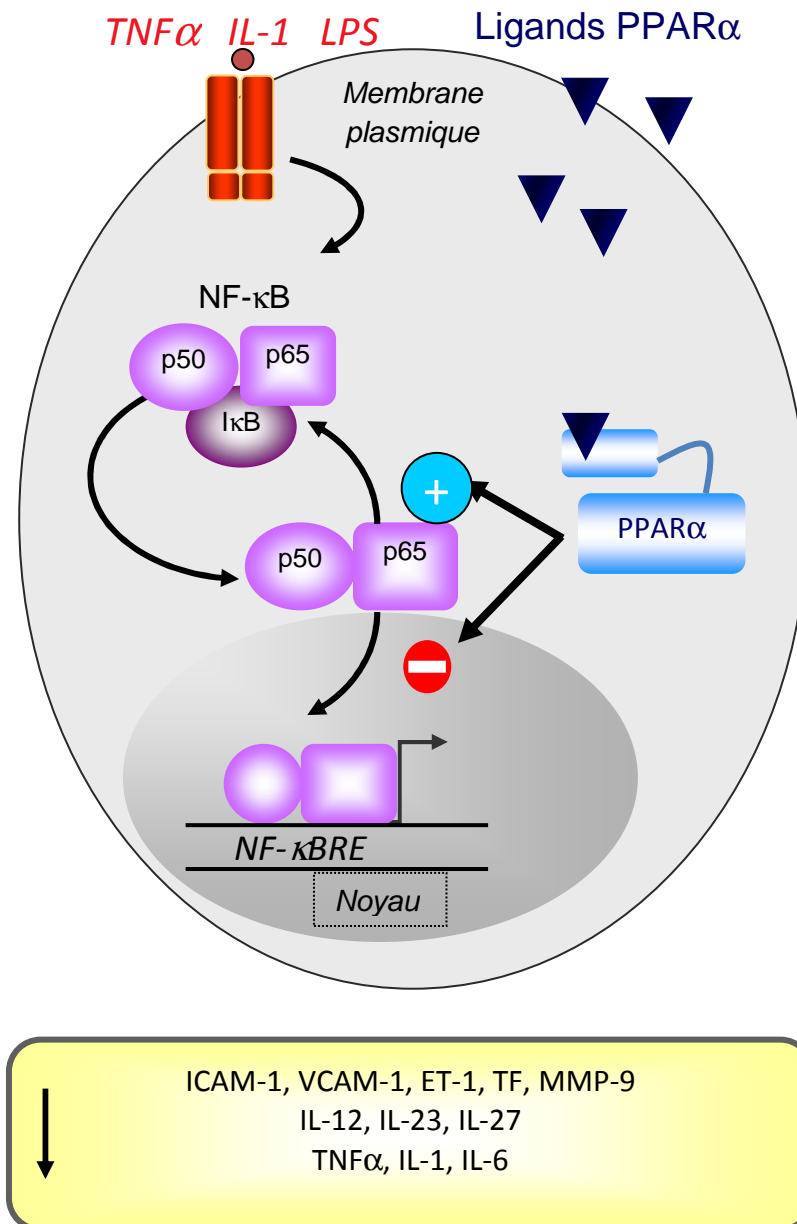


Figure 7 : Mécanisme de transrepression de la voie de signalisation de l'IL-1 par le PPARα. Ce mécanisme nécessite l'interaction entre le PPARα et le complexe de facteurs de transcription NF-κB. Cette interaction empêche la formation du complexe normalement indispensable à l'activation des gènes. Ceci altère la stimulation des gènes cibles de la cytokine IL-1.

La modulation de l'activité du NF-κB et de ses gènes cibles par le PPARα est un mécanisme anti-inflammatoire qui se produit dans de nombreux tissus impliqués dans des

pathologies à composante inflammatoire. Bien que ce mécanisme ne soit démontré que dans des modèles précliniques, il est vraisemblablement associé à l'inflammation vasculaire, l'hypertrophie cardiaque, la neuroinflammation. Ceci suggère une action bénéfique du PPAR α dans les pathologies du système nerveux central et dans les pathologies cardiovasculaires. Une interaction possible entre NF- κ B et PPAR α est suspectée dans l'inflammation pulmonaire et au cours des maladies inflammatoires de l'intestin.

5.2 Mécanisme de transrepression de la voie de signalisation de l'IL-6 par le PPAR α

L'interaction des cytokines avec les composants de leur récepteur membranaire est une étape déterminante de la transduction du signal inflammatoire. La réponse biologique aux cytokines proinflammatoires est étroitement et finement régulée par les niveaux d'expression des composants de leur récepteur. Le récepteur à l'IL-6 est un complexe composé de la protéine gp80 et de protéines transductrices appelées gp130 qui déclenche une cascade de réaction qui aboutie à l'activation en aval des facteurs de transcription tels que les C/EBP et les STAT (Figure 8). Dans les souris sauvages, le PPAR α activé par le fénofibrate abaisse l'expression de gp80 et de gp130, ce qui a pour conséquence de diminuer les quantités de la forme phosphorylée de STAT3 (Gervois *et al.*, 2004). Cet effet est absolument dépendant de la présence et de l'activation du PPAR α puisqu'il ne se produit pas dans les souris déficientes en PPAR α traitées dans les mêmes conditions. Ces travaux ont permis d'identifier un effet global de l'activation du PPAR α sur l'expression des gènes cibles de la voie de signalisation de l'IL-6. Un effet similaire du PPAR α sur le récepteur de l'IL-1 n'a pas été démontré.

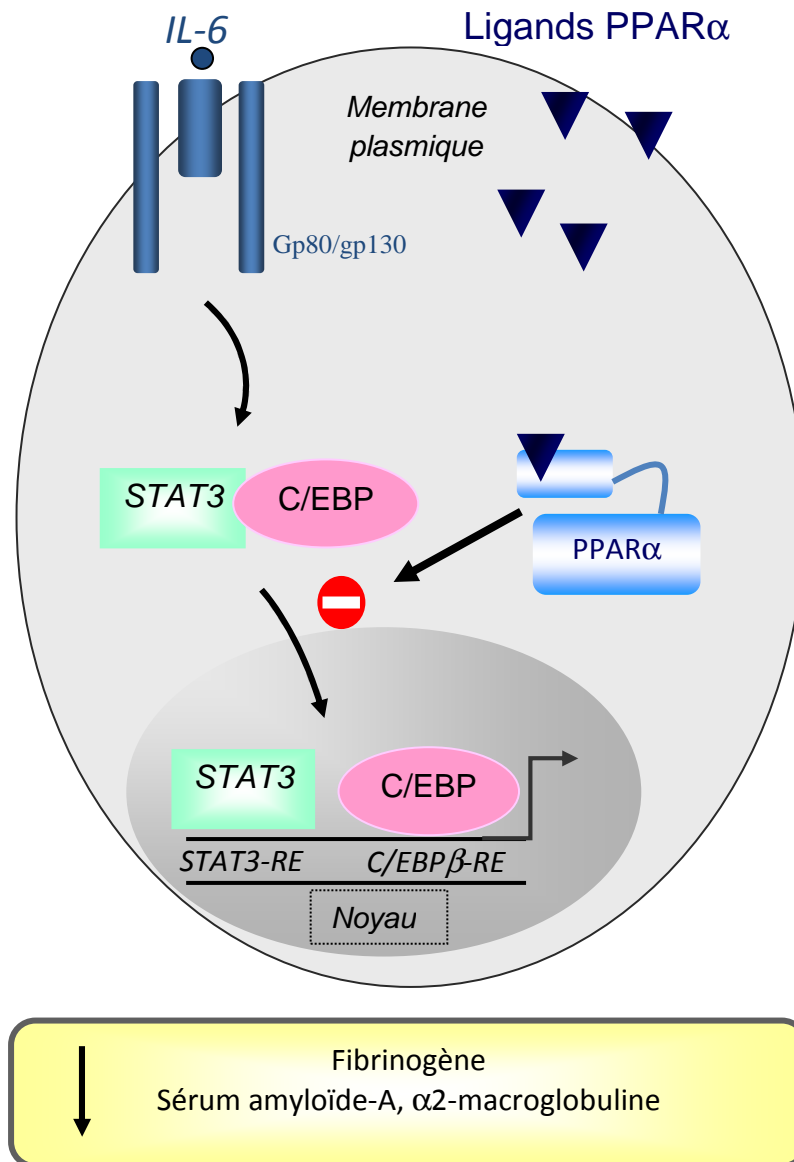


Figure 8 : Mécanisme de transrepression de la voie de signalisation de l'IL-6 par le PPAR α . Ce mécanisme nécessite l'interaction entre le PPAR α et le complexe de facteurs de transcription STAT3 et C/EBP. Cette interaction empêche la formation du complexe normalement indispensable à l'activation des gènes. Ceci altère la stimulation des gènes cibles de la cytokine IL-6.

5.3 Effets du PPAR α sur les concentrations protéiques et les modifications post-traductionnelles des facteurs de transcription

La concentration intracellulaire des protéines et les modifications post-traductionnelles sont d'autres mécanismes de régulation de la transduction du signal. Ces mécanismes expliquent certains effets du PPAR α dans la modulation de la transcription de gènes de réponse à l'inflammation. Par exemple, le PPAR α est capable de bloquer l'activation, par l'IL-1, de la protéine réactive-C (*C-reactive protein* = CRP). Cette effet est expliqué, au moins partiellement, par une diminution de l'expression de p50 (complexe NF- κ B) et du C/EBP- β comme observé dans les hépatocytes humains (Kleemann *et al.*, 2003). Ce mode d'action peut probablement également affecter la voie de l'IL-6 qui est en partie dépendante des concentrations en protéines C/EBP intracellulaires (Baumann *et al.*, 1992, Kordula & Travis 1996, Zauberman *et al.*, 2001). La phosphorylation d'un facteur de transcription constitue un autre niveau de régulation du contrôle de la signalisation inflammatoire. Par exemple, la phosphorylation de c-Jun peut renforcer l'activation de la transcription des gènes cibles de l'IL-6 (Schuringa *et al.*, 2001, Yoo *et al.*, 2001). En l'occurrence, le traitement de souris sauvages par le fénofibrate a peu d'effet sur l'expression de c-Jun en condition basale dans le foie. En revanche, une forte réduction de la forme phosphorylée de c-Jun peut être mesurée en conditions inflammatoires. Cet effet est absolument dépendant de la présence et de l'activation du PPAR α puisqu'il ne se produit pas dans les souris déficientes en PPAR α traitées dans les mêmes conditions (Gervois *et al.*, 2004). Un mécanisme équivalent est retrouvé dans les macrophages dans lesquels l'action anti-inflammatoire du PPAR α requiert l'inhibition de la protéine kinase C (Paumelle *et al.*, 2006). Toutefois, le mécanisme détaillé par lequel le PPAR α régule l'expression et la phosphorylation des facteurs de transcription nécessite des recherches complémentaires. Finalement, une étude a montré que l'activation du PPAR α augmente l'expression d'un antagoniste soluble du récepteur à l'IL-1, un mécanisme

suivi de l'augmentation de la production de cet antagoniste naturel et de l'atténuation de la réponse cellulaire à l'IL-1 (François et al 2006).

5.4 Coopération PPAR α et récepteur aux glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) sont largement utilisés en clinique dans le traitement ou l'atténuation de nombreuses maladies à composante inflammatoire. Les effets des GC sur le métabolisme s'explique principalement par un mécanisme dépendant de la fixation du récepteur aux glucocorticoïdes à l'ADN sur des éléments de réponse spécifiques des glucocorticoïdes (*Glucocorticoid Response Element* = GRE) retrouvés dans de nombreux gènes cibles. Malheureusement, ce mécanisme est impliqué dans la plupart des nombreux effets indésirables provoqués par l'administration au long cours des GC.

Des études précliniques ont montré que le PPAR α et le GR contrôlent la signalisation inflammatoire en altérant la voie NF- κ B de façon additive (Figure 9) lorsque le traitement associe un activateur du PPAR α et un glucocorticoïde (Bougarne *et al.*, 2009). De façon très intéressante, on peut observer simultanément une diminution de certains des effets indésirables des GC. Celui-ci s'explique par un mécanisme basé sur l'interaction physique entre le PPAR α , le GR α et la polymérase II qui conduit, par exemple, à l'inhibition de la transactivation dépendante du GR du gène de la glucose-6-phosphatase, une enzyme importante de la gluconéogenèse.

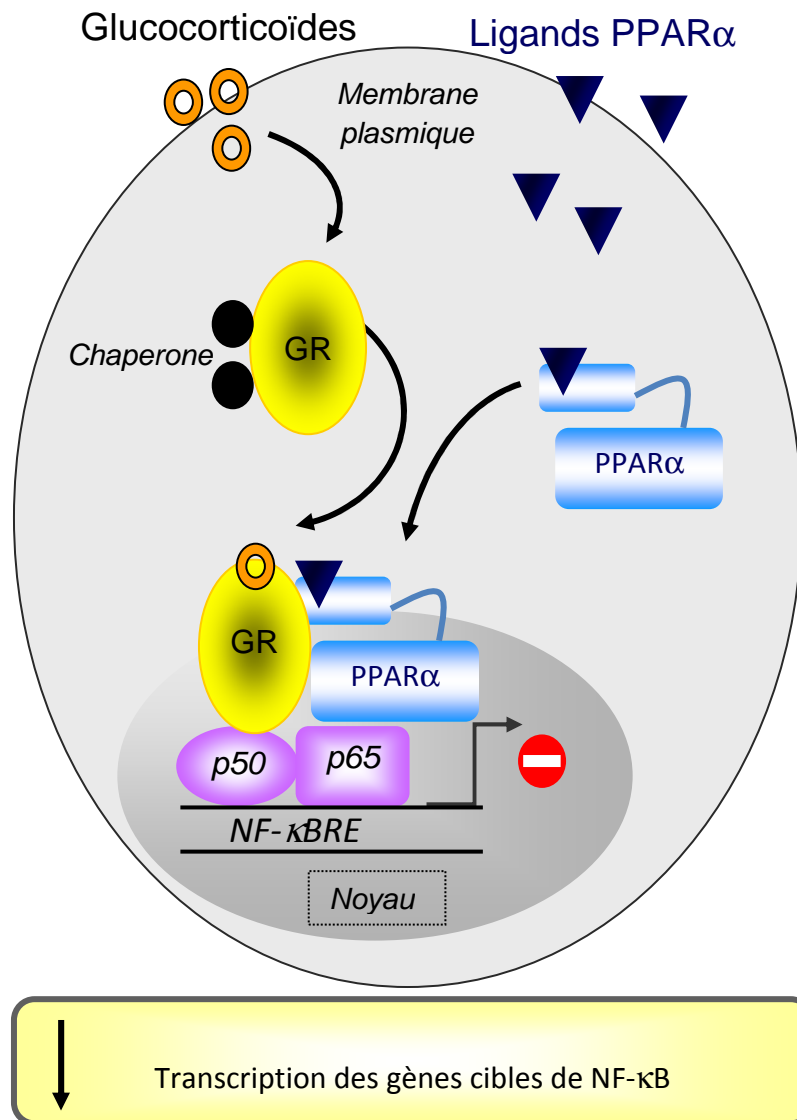


Figure 9 : Mécanisme de transrepression par le PPAR α et le récepteur aux glucocorticoïdes sur la voie de signalisation impliquant NF- κ B.

Par ailleurs, l'amplification par les GC de l'hyperinsulinémie chez des souris sous régime riche en graisse est contrecarrée par un co-traitement par des agonistes du PPAR α . La communication de signalisation PPAR α /GR a été corroborée par les travaux de Genovese *et al.* dans un modèle expérimental de traumatisme et d'inflammation de la moelle épinière (Genovese *et al.*, 2009). Cette étude révèle que l'activité anti-inflammatoire des GC est

affaiblie dans les souris déficientes en PPAR α comparé aux souris du groupe contrôle. De plus, l'inhibition dépendante des GC de la production de cytokines pro-inflammatoires, de la migration cellulaire, du stress oxydant, de l'apoptose et de l'irritation intestinale était moins efficace dans un modèle murin d'intestin irritable déficient en PPAR α (Riccardi *et al.*, 2009). Toutes ces données posent la question de l'opportunité d'une thérapie combinée agonistes du PPAR α /GC dans le traitement de désordres inflammatoires et dans la limitation des effets indésirables.

6. PPAR α ET INFLAMMATION PATHOLOGIQUE

6.1 Inflammation vasculaire

L'inflammation est un processus séquentiel de défense aiguë et qui lutte pour restaurer l'homéostasie. L'inflammation chronique peut, quant à elle devenir délétère. Par exemple, il est bien démontré qu'elle peut être un processus déterminant dans l'initiation, le développement et l'exacerbation de la formation de la plaque d'athérome (Ross 1999). La combinaison de la dysfonction endothéliale et de l'accumulation lipidique est associée à des réactions cellulaires et moléculaires de la paroi vasculaire et du système immunitaire. L'initiation de l'athérogenèse est principalement due à la dysfonction endothéliale qui est caractérisée par la persistance de l'induction des molécules d'adhésion et de chimiokines qui permettent l'attraction intra-vasculaire de cellules immunitaires telles que les monocytes et les lymphocytes. En plus de son action métabolique lipidique bénéfique, le PPAR α module les étapes précoces du processus inflammatoire. De nombreux travaux ont décrit un effet positif des ligands activateurs du PPAR α dans la réponse inflammatoire vasculaire (Delerive *et al.*, 1999a, Gervois *et al.*, 2007, Marx *et al.*, 1999, Staels *et al.*, 1998). Ces effets "anti-inflammatoires" vasculaires s'expliquent notamment par l'inhibition, à divers degrés, des

voies de signalisation des cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL-1 et IL-6. En fait, l'activation du PPAR α est bénéfique tout au long du processus d'athérogenèse. En effet, le PPAR α améliore la fonction endothéliale en freinant la production de molécules d'adhésion telles que la VCAM-1 et l'ICAM-1, ce qui altère l'efficacité du recrutement des monocytes et des lymphocytes au niveau de la paroi vasculaire. Le PPAR α module également la tonicité vasculaire en diminuant la sécrétion de l'endothéline-1 (Delerive *et al.*, 1999b), un peptide vasoconstricteur, et en stimulant la libération du NO (*Nitric Oxide*) qui exerce une action vasodilatatrice (Goya *et al.*, 2004). La prolifération des CML contribue au développement de la plaque d'athérome. Cette prolifération des SMC est provoquée par la stimulation cellulaire par l'IL-1 et l'IL-6, un mécanisme contrôlé par l'action du PPAR α via l'activation de p16, un inhibiteur de kinase dépendante de la cycline (Gizard *et al.*, 2005). En parallèle, la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires est affectée négativement suite à l'atténuation dépendante de PPAR α de l'induction de la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans un modèle de CML aortiques humaines (Staels *et al.*, 1998). La rupture de la plaque conduit à la formation d'un thrombus qui peut provoquer l'occlusion partielle ou totale de la lumière artérielle. La stabilisation de la plaque par l'activation du PPAR α a été rapportée (Shu *et al.*, 2000). Les auteurs expliquent cet effet par l'inhibition par PPAR α de la production d'enzymes qui dégradent la matrice extracellulaire, en particulier la MMP-9. Conjointement, le PPAR α inhibe l'expression du facteur tissulaire, un facteur crucial de l'hémostase responsable en l'occurrence de l'initiation de la formation du thrombus, ainsi que celle du récepteur du facteur d'activation des plaquettes (Hourton *et al.*, 2001, Marx *et al.*, 2001, Neve *et al.*, 2001).

L'hypothèse d'un impact significatif de l'action vasculaire du PPAR α dans la physiopathologie de l'athérosclérose a été explorée *in vivo* dans plusieurs modèles murins d'athérosclérose et dans divers fonds génétiques. Une action bénéfique des agonistes du PPAR α sur l'athérosclérose a ainsi été démontrée dans les modèles suivants : souris

déficientes en récepteur aux LDL, souris déficientes en apolipoprotéine E, souris insulino-résistante *db/db* et déficiente en apolipoprotéine E (Duez *et al.*, 2002, Hennuyer *et al.*, 2005, Li *et al.*, 2004). Cependant, des résultats contraires ont été observés dans des souris doublement déficientes en apolipoprotéine E et en récepteur PPAR α (Tordjman *et al.*, 2001). Les effets bénéfiques sont attribués à une amélioration du profil lipidique plasmatique (Duez *et al.*, 2002) alors que l'effet anti-inflammatoire potentiel du PPAR α n'a pas été exploré dans tous ces modèles (Hennuyer *et al.*, 2005, Li *et al.*, 2004). Ceci nécessite la mise au point de modèles animaux dans lesquels l'athérosclérose puisse être exacerbée par la composante inflammatoire.

L'évaluation clinique des agonistes du PPAR α et en particulier des fibrates a été entreprise au cours de plusieurs essais cliniques sur la base d'études angiographiques : *Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial* (BECAIT) (Ericsson *et al.*, 1996), *Lipid Coronary Angiography Trial* (LOCAT) (Frick *et al.*, 1997) et *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS 2001). Ces études, conduites respectivement avec le bezafibrate, le gemfibrozil et le fénofibrate ont conclu à un ralentissement de la progression de l'athérosclérose coronarienne chez des patients dyslipidémiques et diabétiques. Les études en point final qui évaluaient l'effet thérapeutique du gemfibrozil telles que la *Helsinki Heart Study* (HHS) (Frick *et al.*, 1987) et la *Veterans Affairs HDL intervention Trial* (VA-HIT) (Rubins *et al.*, 1999) ont révélé une diminution significative du risque d'accident cardiovasculaire. Les effets des fibrates ont été étudiés également dans des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire. L'étude *St Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention* (SENDCAP) était une étude prospective de prévention primaire basée sur le traitement de patients diabétiques de type 2 traités par le bézafibrate. Cette étude a révélé une diminution de l'incidence de l'infarctus du myocarde par rapport au groupe placebo (Elkeles *et al.*, 1998). Par ailleurs, l'étude *Action to Control*

Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD 2010) a été élaborée afin de tester l'efficacité du fénofibrate seul ou en association avec la simvastatine (une autre classe de médicaments normolipémiants) le sur le risque d'évènement cardiovasculaire majeur. Malheureusement, l'association des deux médicaments n'apporte pas de bénéfice supérieur en l'absence de dyslipidémie et majore même certains effets indésirables tels que des troubles musculaires pouvant même se compliquer en rhabdomyolyse. En outre, l'effet thérapeutique potentiel de l'action anti-inflammatoire du PPAR α dans le contexte des MCV n'a pas encore été largement exploré en clinique.

6.2 Hypertrophie cardiaque

Le processus physiopathologique de l'hypertrophie cardiaque est attribué à des modulations du métabolisme énergétique et à la prolifération cellulaire mais semble également bénéficier d'une composante inflammatoire comme démontré *in vivo* dans des modèles expérimentaux d'hypertrophie cardiaque. Cependant, les mécanismes moléculaires inflammatoires associés à l'hypertrophie cardiaque sont mal connus chez l'Homme. A l'heure actuelle, NF- κ B and AP-1 sont les candidats attendus comme facteurs majeurs orchestrant l'inflammation cardiaque. Un rôle important de l'inflammation dans le tissu cardiaque humain n'est actuellement pas un concept consensuel. En tous les cas, l'expérimentation préclinique dans plusieurs modèles animaux a permis de démontrer que le NF- κ B est un déterminant crucial de l'hypertrophie cardiaque et du remodelage (Lorenzo *et al.*, 2011);(Gaspar-Pereira *et al.*, 2012). Liu *et al.* ont montré, quant à eux, que l'absence de p65 dans le cœur de souris atténue l'hypertrophie cardiaque provoquée par une surcharge par haute pression, réduit le degré du remodelage pathologique et préserve la fonction contractile (Liu *et al.*, 2012). Les auteurs démontraient alors que le NF- κ B est un important facteur qui coordonne

l'hypertrophie cardiaque et le remodelage pathologique. Par conséquent, il est rationnel d'envisager une communication possible entre le NF- κ B et le PPAR α dans le contexte de l'inflammation associée à l'hypertrophie. Une première étude alimente cette hypothèse. En effet, le PPAR α est capable de bloquer partiellement, *in vitro*, des voies de signalisation impliquées dans l'hypertrophie cardiaque dans un modèle de cardiomyocytes de rat en interférant avec la signalisation dépendante de NF- κ B (Smeets *et al.*, 2008). Ce mécanisme a été confirmé par la suite par Planavila *et al.* qui ont découvert que la liaison physique du PPAR α au NF- κ B est amplifiée par le facteur Sirt1 (famille des sirtuines), une désacétylase dépendante du NAD (Planavila *et al.*, 2011). En parallèle, l'activation du PPAR α interfère *in vitro* avec la voie de l'induction de l'hypertrophie cardiaque stimulée par l'endothéline-1. Cette interférence résulte de la diminution des capacités de fixation à l'ADN de AP-1 dans les cardiomyocytes en culture (Irukayama-Tomobe *et al.*, 2004).

Les propriétés anti-inflammatoires du PPAR α peuvent-elles, chez l'Homme, être à l'origine d'un effet thérapeutique de l'hypertrophie cardiaque ? La condition nécessaire est la présence du récepteur en quantité suffisante dans le contexte pathologique pour escompter une activation pharmacologique. C'est dans un tel contexte, que les auteurs Karbowska *et al.* ont comparé l'expression du PPAR α dans des biopsies cardiaques de ventricule gauche humain de cinq donneurs sains et de cinq patients en phase finale de défaillance cardiaque compensée au moment de la transplantation (Karbowska *et al.*, 2003). Les investigateurs ont mesuré une chute de 54% de l'expression de la protéine PPAR α chez les patients précités. En dépit de résultats très prometteurs obtenus, le positionnement du PPAR α en tant que cible thérapeutique dans le contexte de l'hypertrophie cardiaque *via* une action modulatrice de l'inflammation reste prématuré. Par ailleurs, il convient de noter que la consommation d'anti-inflammatoires augmente le risque d'insuffisance cardiaque. En effet, une équipe italienne a analysé la situation de 8,2 millions de patients européens consommant des anti-

inflammatoires non stéroïdiens et a découvert une association avec l'augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (Arfe *et al.*, 2016). De nouvelles études *in vitro* et *in vivo* dans divers modèles doivent cependant être entreprises. Il s'agit également de clarifier la situation dans le contexte clinique de l'hypertrophie cardiaque à différents stades et sur des échantillons de population plus conséquents. La question reste posée en ce qui concerne les anti-inflammatoires qui agissent via l'activation d'un récepteur nucléaire.

6.3 Neuroinflammation

La neuroinflammation affecte de façon significative de nombreuses pathologies du système nerveux central. L'activation de cellules T auto-réactives de type CD4+ et leur différenciation en lymphocytes T-helper-1 (T_H-1) correspond à un phénotype de type T_H-1 considéré comme crucial dans le développement de bon nombre de maladies auto-immunes incluant la sclérose en plaques. Le phénotype T_H-2 se caractérise, quant à lui, par des actions anti-inflammatoires qui peuvent contrebalancer le phénotype T_H-1 (Sospedra & Martin 2005). La famille des cytokines IL-12 et apparentées joue clairement un rôle important dans la transition vers le profil pro-inflammatoire T_H-1 (Trinchieri *et al.*, 2003). Étant démontré le mécanisme d'action du PPAR α dans la modulation des voies de signalisation inflammatoires, de nombreuses équipes de recherche se sont lancées dans des investigations destinées à étudier le comportement du PPAR α activé dans le cerveau en conditions basales ou inflammatoires. Les études *in vitro* ont révélé que l'activation pharmacologique du PPAR α atténue la réponse inflammatoire des astrocytes (Xu *et al.*, 2006) et de la microglie (Xu *et al.*, 2005), des types cellulaires impliqués dans la physiopathologie de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis* ; EAE), un modèle animal de la sclérose en plaques. Dans cet article, les auteurs ont démontré que l'activation du PPAR α inhibe la production de NO ainsi que la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires telles que

l'IL-1, le TNF α et l'IL-6. De plus, l'activation du PPAR α par le fénofibrate dans la microglie inhibe la stimulation, par le LPS, de la sécrétion des cytokines IL-12, IL-23, et IL-27, dont un des principaux effets est de favoriser la différenciation des cellules T en T_H-1 ce qui explique leur fonction délétère dans la physiopathologie de la sclérose en plaque (Xu *et al.*, 2007). Wang et Namura ont ensuite confirmé que l'activation chronique du PPAR α chez la souris adulte atténue la neuroinflammation induite par l'injection intracérébrale de LPS (Figure 10A) (Wang & Namura 2011).

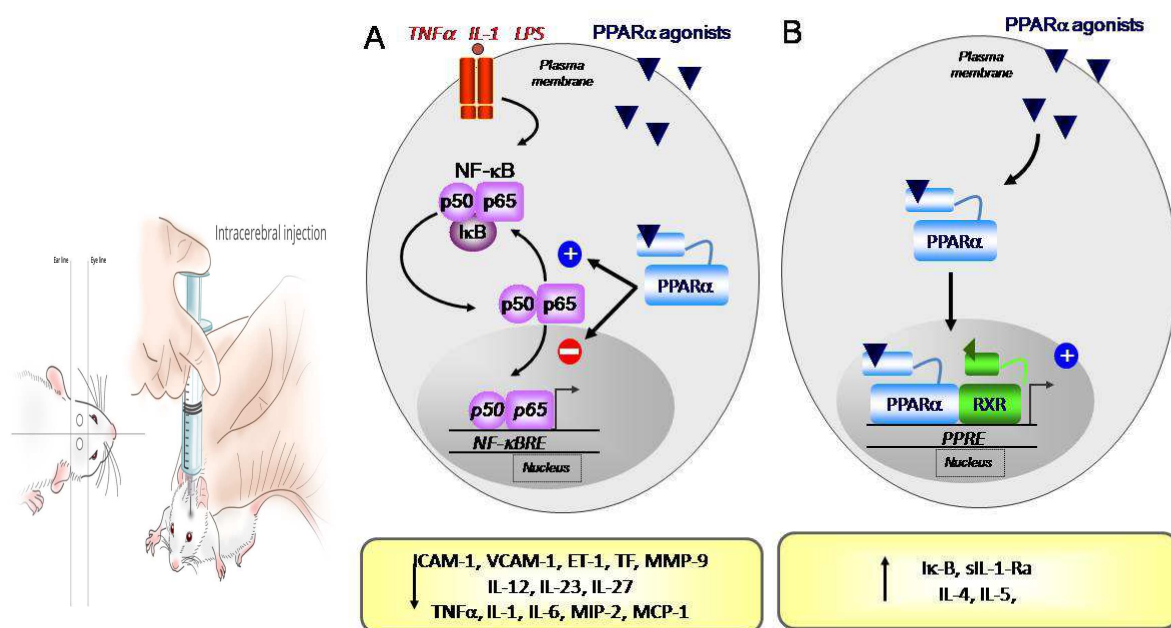


Figure 10 : Mécanisme d'action du PPAR α dans la neuroinflammation. Panneau de gauche : méthode d'injection intracérébrale. A): transrepression de la voie du NF- κ B. B): transactivation des gènes de l'IL-4 et de l'IL-5.

Image injection The content of the website can only be used by researchers, educators and students for educational purposes. <https://www.clodrosome.com/routes-of-administration/intracerebral-injection/>

Un argument mécanistique vient appuyer ces découvertes (Figure 10B). En effet, le PPAR α active la transcription du gène de l'IL-4 et de l'IL-5, des cytokines actives dans la transition du profil pro-inflammatoire T_H-1 vers le profil T_H-2 qui participe à la phase résolutive de l'inflammation dans EAE (Gocke *et al.*, 2009). Toutefois, il convient de

mentionner que certains activateurs du PPAR α peuvent exercer un effet bénéfique sur l'EAE de façon indépendante du PPAR α lui-même. C'est le cas du gemfibrozil (Dasgupta *et al.*, 2007). De surcroît, il a été démontré que l'administration intracérébroventriculaire d'agonistes endogènes ou synthétiques de PPAR α active le récepteur spécifiquement dans le système nerveux et qu'il s'ensuit une atténuation de l'inflammation et de l'hyperalgie périphérique (D'Agostino *et al.*, 2009a, D'Agostino *et al.*, 2007). Le mécanisme proposé est celui du blocage de l'activité du NF- κ B par PPAR α . En marge de la modulation de la signalisation inflammatoire par le PPAR α , une étude a apporté la preuve que l'activation du PPAR α et de la fonction péroxysomale par le fénofibrate protège les neurones et les axones de la toxicité de médiateurs inflammatoires produits *in situ* (Gray *et al.*, 2011). Toutes ces études ont contribué à identifier une partie des mécanismes qui régissent l'implication avérée du PPAR α dans la neuroinflammation. De plus, ces travaux montrent que l'administration de principes actifs activateurs du PPAR α peut atténuer les signes cliniques des pathologies du système nerveux central. Le PPAR α peut objectivement être considéré comme une cible pharmacologique attractive dans le traitement des maladies neuro-dégénératives à composante inflammatoire. Sur la base des résultats actuels, il est tout à fait justifié d'envisager des études cliniques pour concrétiser les interventions thérapeutiques potentielles.

6.4 Inflammation pulmonaire

L'inflammation est impliquée dans les pathologies pulmonaires aiguës et chroniques via l'activation de cellules effectrices, de cellules régulatrices et du remodelage tissulaire. Les lipopolysaccharides bactériens sont des inducteurs importants de la réponse inflammatoire pulmonaire qui se caractérise par le recrutement des neutrophiles et des macrophages et par une décharge de molécules chimioattractives telles que le TNF α , les chimiokines de la famille CXC, l'interleukine-8 (IL-8), le *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) et le *macrophage inflammatory protein-2* (MIP-2). Le PPAR α est bien exprimé dans le tissu

pulmonaire dans les conditions normales chez la souris mais son expression est diminuée en conditions inflammatoires (Becker *et al.*, 2008). Cependant, l'activation pharmacologique ou l'inhibition de la signalisation inflammatoire restaure l'expression du PPAR α à des niveaux normaux. L'identification de l'action modulatrice de l'inflammation pulmonaire par le PPAR α a été démontrée *in vivo* dans un modèle de souris dans lequel l'inflammation pulmonaire a été provoquée par le LPS. Dans ce contexte, le PPAR α contrôle l'infiltration des neutrophiles et des macrophages et diminue la production de TNF α , de MIP-2 et de MCP-1 (Delayre-Orthez *et al.*, 2005). De plus, l'activation du PPAR α abaisse les niveaux de MMP-9 qui est produite par les neutrophiles et les macrophages. MMP-9 est notamment surexprimée au cours des pathologies pulmonaires chroniques et associée au remodelage tissulaire en particulier dans l'asthme et la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive).

D'autres études *in vivo* ont été menées dans un modèle de souris sensibles aux allergènes qui déclenche une réponse aberrante de type T_H-2 (caractérisée par une réponse immune *via* l'activation des éosinophiles et de la libération d'IgE) et dans un modèle d'asthme allergique sévère (Delayre-Orthez *et al.*, 2008). L'efficacité thérapeutique du PPAR α a été démontré à la fois au cours de l'inflammation induite par l'allergène et dans la forme exacerbée de la pathologie. Cette action semble principalement due à la transition de la réponse aberrante T_H-2 vers un profil de réponse de type T_H-1 lorsque le PPAR α est activé avant l'expansion des cellules T. Cette action s'accompagne paradoxalement par une diminution des concentrations de l'IL-4 et de l'IL5 dans les fluides de lavage broncho-alvéolaire. Ces observations sont en conflit avec le mécanisme anti-inflammatoire du PPAR α tel que décrit par Gocke *et al.* dans le contexte de l'encéphalomyélite auto-immune. Cependant, il convient de mentionner le fait que la réponse immune orchestrée par IL-4, IL-5 et T_H-2 n'est pas complètement abolie dans le contexte de l'inflammation pulmonaire. Ceci suggère que le PPAR α permet de stabiliser l'équilibre T_H-1/T_H-2. En définitive, le PPAR α

peut être considéré comme un facteur régulateur de l'inflammation pulmonaire et peut représenter une cible d'intérêt dans les formes pathologiques sévères.

6.5 Inflammation intestinale

Les cellules T_H-1 et T_H-17 sont capables de stimuler l'inflammation et sont impliquées dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (syndrome de l'intestin irritable, maladie de Crohn, colite expérimentale). Le phénotype T_H-1 peut se convertir en phénotype T_H-17. L'IL-12, quant à elle promeut la différenciation T_H-1 et augmente la production IFN γ . L'hypothèse d'une fonction potentielle du PPAR α dans l'inflammation chronique de l'intestin a fait l'objet d'investigations *in vitro* et *in vivo*. La première condition est l'identification d'une expression significative du PPAR α dans au moins un type cellulaire impliqué dans la physiopathologie. Les premiers travaux ont révélé la présence du PPAR α dans plusieurs types cellulaires présents dans l'intestin notamment les cellules épithéliales, les lymphocytes et les macrophages. Ensuite, l'effet de l'activation du PPAR α a été étudié dans des modèles de colite induite par des irritants intestinaux. C'est dans un modèle de colite induite par le sulfate de dextran sodique (*Dextran Sulfate Sodium (DSS)-induced colitis model*) que Azuma *et al.* ont démontré un effet protecteur du PPAR α qui s'explique par la diminution de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, TNF α et IFN γ (Azuma *et al.*, 2010). En complément, l'inflammation intestinale développée dans des souris déficientes en IL-10 (l'IL-10 à une action anti-inflammatoire par son implication dans la phase résolutive) est atténuée suite à l'administration de fénofibrate *via* la répression de l'IFN γ et de l'IL-17 (Lee *et al.*, 2007). Cette répression a été également observée *in vitro* dans des cellules T isolées et associées à la régulation négative, par le PPAR α , des chimiokines impliquées dans la physiopathologie. Tous ces travaux suggèrent un rôle émergent du PPAR α

dans l'homéostasie gastro-intestinale. Bien que le PPAR γ est positionné comme la cible thérapeutique privilégiée dans les pathologies inflammatoires de l'intestin (Dubuquoy *et al.*, 2006), des applications thérapeutiques potentielles pourraient être envisagées par l'utilisation d'agonistes double PPAR α/γ .

6.6 Inflammation hépatique

Produites au cours de la réponse inflammatoire systémique, les cytokines pro-inflammatoires IL-1 and IL-6 induisent un processus appelé « réponse en phase aiguë de l'inflammation » (*acute phase response = APR*) qui cible en priorité le foie. Cette APR se concrétise notamment par la stimulation hépatique de l'expression des gènes des protéines de la phase aiguë (les APRPS tel que défini en fin d'introduction) parmi lesquelles on recense par exemple, les chaînes du fibrinogène, la sérum amyloïde A (SAA), l' α 2-macroglobuline et la protéine C-réactive (*C-reactive protein ; CRP*) (Dhainaut *et al.*, 2001, Hoffmeister *et al.*, 2001, Yudkin *et al.*, 2000). Ces protéines sont dites protéines positives de l'APR. Au cours de l'APR, l'expression de quelques protéines est diminuée. Ces protéines sont appelées protéine négatives de l'APR. On peut citer la transferrine et l'albumine. L'action génique de l'APR se traduit, en conséquence, par des changements importants dans les concentrations plasmatiques des protéines correspondantes qui, globalement, protègent l'hôte contre l'exacerbation des agressions et facilite les processus de réparation. Par contre, la persistance de ces changements métaboliques peut avoir des conséquences délétères. Par exemple, il est bien établi que des concentrations circulantes élevées en cytokines et en protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont mesurées chez des patients atteints de syndrome coronarien aigu (Ridker *et al.*, 1998, Ridker *et al.*, 2001) et sont considérées comme des marqueurs de risque d'origine hépatique. Le PPAR α , fortement exprimé dans le foie, a été décrit comme un modulateur de l'APR (Gervois *et al.*, 2004, Zambon *et al.*, 2006). Ceci a initialement été suggéré par des

études menées *in vitro* dans des hépatocytes primaires humains en culture (Gervois *et al.*, 2001, Kleemann *et al.*, 2003, Staels *et al.*, 1998). Le contrôle de l'APR par le PPAR α a ensuite été clairement démontré *in vivo* chez la souris que l'APR soit stimulée par l'IL-1 ou par l'IL-6 (Figure 11) (Gervois *et al.*, 2004, Mansouri *et al.*, 2008).

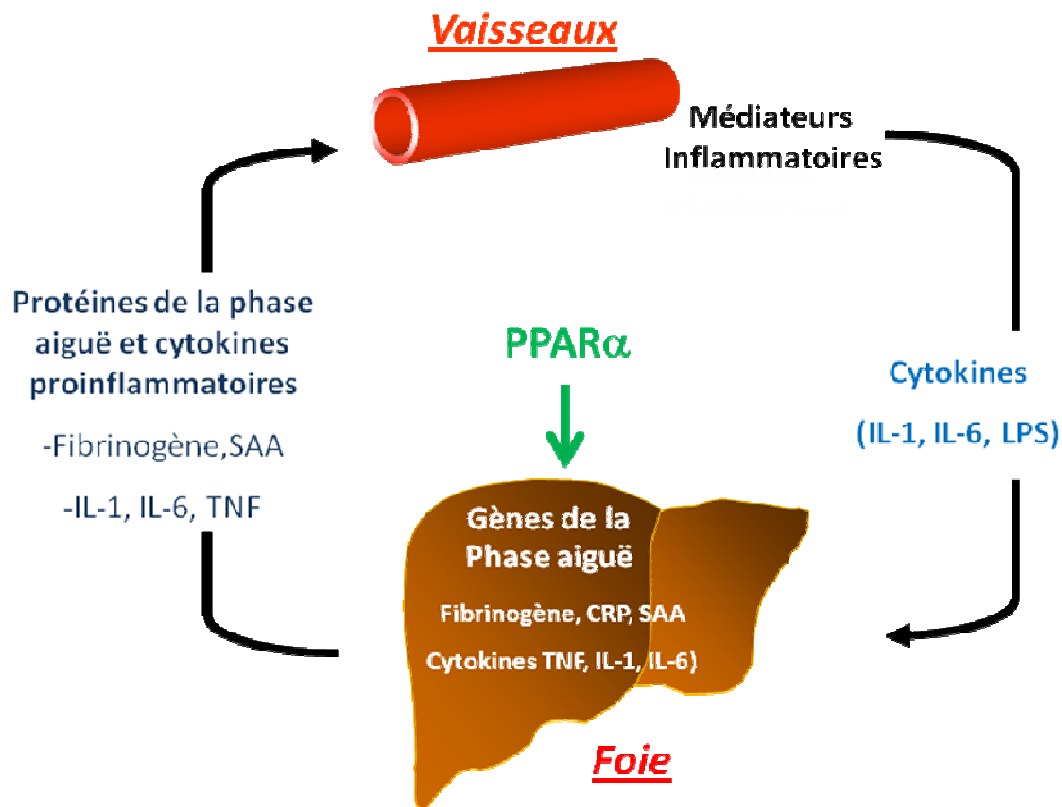


Figure 11 : Contrôle de la phase aiguë de l'inflammation par le PPAR α . L'activation du PPAR α atténue la stimulation hépatique des gènes de la phase aiguë de l'inflammation par les cytokines (IL-1, IL-6) et les endotoxines circulantes. L'IL-1 et l'IL-6 peuvent être elles-mêmes produites par le foie. Cette production est diminuée sous l'action du PPAR α , ce qui diminue le pool de cytokines pro-inflammatoires circulantes. La stimulation des cellules de la paroi vasculaire est atténuée.

L'inhibition hépatique de l'APR stimulée soit par l'IL-1 soit par l'IL-6 par le PPAR α a encore été étudiée de façon plus approfondie. En effet, cette inhibition a été démontrée dans des souris modifiées de façon à exprimer exclusivement le PPAR α dans le foie alors qu'aucune inhibition n'est observée dans les souris totalement déficientes en PPAR α (Mansouri *et al.*,

2008). De plus, le contrôle général de l'APR par le PPAR α a été étudié dans un modèle d'inflammation/infection basé sur la forte stimulation de l'APR par le LPS. Cette endotoxine provoque la stimulation de l'expression du TNF α , IL-1, et IL-6 et de leur sécrétion plasmatique. Le modèle de souris qui expriment le PPAR α -de façon exclusive dans le foie a été soumis à une stimulation par le LPS tout étant sous traitement par le fénofibrate. Les résultats montrent une forte atténuation de l'APR suite à l'activation du PPAR α par le fénofibrate et un abaissement prononcé des concentrations plasmatiques de TNF α , d'IL-1 et d'IL-6. Le modèle utilisé permet de conclure que cet abaissement des cytokines pro-inflammatoires circulantes est dû à l'action spécifiquement hépatique du PPAR α . De façon encore plus importante, l'action hépatique du PPAR α dans ce modèle conduit à des répercussions distales. En effet, la paroi vasculaire (aorte) répondait aux effets systémiques observés par un abaissement de l'expression de VCAM-1 et d'ICAM-1 (Mansouri *et al.*, 2008). Ces travaux révèlent une fonction très cruciale du PPAR α , à savoir des propriétés anti-inflammatoires hépatiques associées à des répercussions systémiques et vasculaires. Pourtant, de façon inattendue, le fénofibrate aggrave les troubles et lésions hépatiques dans les souris déficientes en Abc4 (souris *knockout abcb4(-/-)*), un modèle dans lequel l'inflammation provoque des lésions hépatiques cholestatiques, la fibrose et le cancer. Pour déterminer si le PPAR α est impliqué dans cette effet néfaste du fénofibrate, des chercheurs ont rendu les souris *abcb4(-/-)* déficientes (ou *KO*) en PPAR α pour donner naissance au modèle : *ppar α (-/-)/abcb4(-/-)* (double knockout). Les travaux sur ce modèle ont révélé que, en l'absence du PPAR α , les souris étaient mieux protégées contre l'agression hépatique. Ces résultats en apparence inadéquation nécessitent des investigations plus approfondies. Toutefois, ils ne remettent pas en cause tout le décryptage des mécanismes d'action hépatique du PPAR α sur la signalisation inflammatoire qui a permis de démontrer un rôle majeur du récepteur dans le contrôle globale de la phase aiguë de l'inflammation.

Le contrôle de l'APR a été étudié chez l'Homme (Zambon *et al.*, 2006). L'influence du fénofibrate sur les concentrations plasmatiques des protéines de l'APR a été évaluée chez des patients qui présentaient une hyperlipidémie modérée et traités pendant 4 semaines (Gervois *et al.*, 2004). Le traitement permet une diminution significative des concentrations circulantes des protéines positives de l'APR en particulier du fibrinogène, de la CRP, de la SAA, de l' α 2-macroglobulin, et du plasminogène, alors que la concentration de l'albumine était augmentée par le fénofibrate par rapport aux valeurs mesurées avant l'initiation du traitement. Ces données montrent que le traitement par un activateur du PPAR α exerce un effet global sur l'APR en clinique et confortent la pertinence des résultats obtenus dans les modèles précliniques. Ces découvertes pointent l'intérêt thérapeutique potentielle de l'activation du PPAR α dans le cadre des maladies hépatiques à composante inflammatoire aussi bien que dans l'atténuation de facteurs de risque cardiovasculaire d'origine hépatique.

CONCLUSION

Le PPAR α activé peut interférer négativement avec les voies de signalisation de certaines cytokines inflammatoires au niveau de la paroi vasculaire en bloquant l'activité des facteurs de transcription AP-1, STAT et NF- κ B. C'est sur la base de ces mécanismes que de nombreux laboratoires ont recherché une fonction du PPAR α dans diverses pathologies à composante inflammatoire telle que les pathologies cardiovasculaires, l'hypertrophie cardiaque, les pathologies neurodégénératives, l'asthme, les pathologies inflammatoires de l'intestin, les pathologies hépatiques. Les résultats obtenus sont très encourageants mais nécessitent des études cliniques afin de valider un effet thérapeutique exploitable chez l'Homme.

La plupart des travaux nécessitant l'activation du PPAR α ont été effectués à l'aide des fibrates, des drogues utilisées en clinique depuis longtemps, bien avant même de connaître précisément leur mécanisme d'action. Les fibrates sont des ligands de faible affinité relative (actifs à des concentrations de l'ordre du micromolaire), ce qui encourage la recherche d'agonistes du PPAR α plus puissants et donc plus efficaces dans le traitement des dyslipidémies et des pathologies associées à des niveaux élevés de facteurs de risque. La convergence des travaux vers une recherche de meilleure efficacité des agonistes ne doit cependant pas se restreindre de façon basique à la recherche d'une action plus puissante mais aussi à une action plus fine des molécules. L'analyse plus approfondie de l'ensemble des connaissances accumulées sur les effets biologiques et les mécanismes d'action des récepteurs nucléaires en général et du PPAR α en particulier a initié l'émergence de nouveaux concepts sur la modulation de l'activité des récepteurs par le ligand. Par exemple, certains agonistes des PPAR exercent des effets similaires sur certains gènes cibles et opposés sur d'autres

gènes. L'opinion actuelle s'oriente vers la possibilité très attractive du développement de plusieurs molécules à intérêt thérapeutique agissant sur un seul récepteur. C'est le concept des modulateurs sélectifs des récepteurs nucléaires, c'est à dire comment restreindre et cibler l'action d'un ligand à des effets biologiques en adéquation avec une pathologie et plus précisément avec un profil de risque bien identifié chez le patient. Ces notions alimentent également l'espérance d'atténuer voire d'annuler des ou les effets secondaires. Une autre approche est le développement d'une molécule qui activent deux récepteurs à la fois, PPAR α et PPAR γ par exemple, en combinant les effets bénéfiques de chacun d'eux mais en évitant les effets secondaires. Les perspectives de travaux sont donc encore très vastes et vont nécessiter de nombreux efforts orientés dans l'optique d'applications des travaux fondamentaux.

BIBLIOGRAPHIE

- ACCORD SG. 2010. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 362: 1563-74
- Alberti KG, Zimmet PZ. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Medicine* 15: 539-53
- Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, et al. 2016. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries : nested case-control study. *Br. Med. J.* 354: i4857
- Azuma YT, Nishiyama K, Matsuo Y, Kuwamura M, Morioka A, et al. 2010. PPARalpha contributes to colonic protection in mice with DSS-induced colitis. *Internal. Immunol. pharmacol.* 10: 1261-7
- Baumann H, BGauldie J. 1990. Regulation of hepatic acute phase plasma proteins genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Molecular Biological Medicine* 7: 147-59
- Baumann H, Morella KK, Campos SP, Cao Z, Jahreis GP. 1992. Role of CAAT-enhancer binding protein isoforms in the cytokine regulation of acute-phase plasma protein genes. *J. Biol. Chem.* 267: 19744-51.
- Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N, Pons F. 2008. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression during lung inflammation. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 21: 324-30
- Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouet S, Auwerx J, et al. 1996. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation* 97: 2408-16
- Bougarne N, Paumelle R, Caron S, Hennuyer N, Mansouri R, et al. 2009. PPARalpha blocks glucocorticoid receptor alpha-mediated transactivation but cooperates with the activated glucocorticoid receptor alpha for transrepression on NF-kappaB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 7397-402
- Bourguet W, Ruff M, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. 1995. Crystal structure of the ligand-binding domain of the human nuclear receptor RXR-alpha. *Nature* 375: 377-82
- Braissant O, Wahli W. 1998. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor- alpha, -beta, and -gamma during rat embryonic development. *Endocrinology* 139: 2748-54
- Chakravarthy MV, Lodhi IJ, Yin L, Malapaka RR, Xu HE, et al. 2009. Identification of a physiologically relevant endogenous ligand for PPARalpha in liver. *Cell* 138: 476-88
- Choi JM, Bothwell AL. 2012. The nuclear receptor PPARs as important regulators of T-cell functions and autoimmune diseases. *Mol. Cells* 33: 217-22
- Cowart LA, Wei S, Hsu MH, Johnson EF, Krishna MU, et al. 2002. The CYP4A isoforms hydroxylate epoxyeicosatrienoic acids to form high affinity peroxisome proliferator-activated receptor ligands. *J. Biol. Chem.* 277: 35105-12
- Crisafulli C, S. C. 2009. The role of endogenous and exogenous ligands for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-alpha) in the regulation of inflammation in macrophages. *Shock* 32: 62-73
- Cunard R, DiCampli D, Archer DC, Stevenson JL, Ricote M, et al. 2002. WY14,643, a PPAR alpha ligand, has profound effects on immune responses in vivo. *J. Immunol.* 169: 6806-12

- D'Agostino G, La Rana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, et al. 2009a. Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF-kappaB nuclear signalling in dorsal root ganglia. *Eur. J. Pharmacol.* 613: 54-9
- D'Agostino G, La Rana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, et al. 2009b. Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF-kappaB nuclear signalling in dorsal root ganglia. *Eur. J. Pharmacol.* 613: 54-9
- D'Agostino G, LaRana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, et al. 2007. Acute intracerebroventricular administration of palmitoylethanolamide, an endogenous peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist, modulates carrageenan-induced paw edema in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322: 1137-43
- DAIS. 2001. DAIS : Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 357: 905-10
- Dasgupta S, Roy A, Jana M, Hartley DM, Pahan K. 2007. Gemfibrozil ameliorates relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis independent of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Mol. Pharmacol.* 72: 934-46
- Delayre-Orthez C, Becker J, Auwerx J, Frossard N, Pons F. 2008. Suppression of allergen-induced airway inflammation and immune response by the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist fenofibrate. *Eur. J. Pharmacol.* 581: 177-84
- Delayre-Orthez C, Becker J, Guenon I, Lagente V, Auwerx J, et al. 2005. PPARalpha downregulates airway inflammation induced by lipopolysaccharide in the mouse. *Respir; Res.* 6: 91
- Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, et al. 1999a. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J. Biol. Chem.* 274: 32048-54.
- Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. 2000. Induction of IkappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *J. Biol. Chem.* 275: 36703-7.
- Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, et al. 1999b. PPAR activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the AP-1 signaling pathway. *Circ. Res.* 85: 394-402
- Desvergne B, Wahli W. 1999. Peroxisome proliferator-activated receptors : nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* 20: 649-88
- Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. 1996. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 384: 39-43
- Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. 2001. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 29: S42-S7
- Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, Peyrin-Biroulet L, Romano O, et al. 2006. PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 55: 1341-9
- Duez H, Chao YS, Hernandez M, Torpier G, Poulain P, et al. 2002. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor α agonist fenofibrate in mice. *J. Biol. Chem.* 277: 48051-7
- Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, et al. 1998. 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 (SEND CAP) Study. *Diabetes Care* 21: 641-8
- Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. 1996. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progress of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 347: 849-53

- François M, Richette P, Tsagris L, Fitting C, Lemay C, et al. 2006. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha pathway potentiates interleukin-1 receptor antagonist production in cytokine-treated chondrocytes. *Arthritis. Rheum.* 54: 1233-45
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heionen OP, Heinsalmi P, et al. 1987. 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.* 317: 1237-45
- Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, et al. 1997. 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* 96: 2137-43
- Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, et al. 2003. Oleyethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature* 425: 90-3
- Gaspar-Pereira S, Fullard N, Townsend PA, Banks PS, Ellis EL, et al. 2012. The NF-kB subunit c-Rel stimulates cardiac hypertrophy and fibrosis. *Am. J. Pathol.* 180: 929-39
- Genovese T, Esposito E, Mazzon E, Crisafulli C, Paterniti I, et al. 2009. PPAR-alpha modulate the anti-inflammatory effect of glucocorticoids in the secondary damage in experimental spinal cord trauma. *Pharmacol. Res.* 59: 338-50
- Gervois P, Chopin-Delannoy S, Fadel A, Dubois G, Kosykh V, et al. 1999a. Fibrates increase human REV-ERBalpha expression in liver via a novel peroxisome proliferator-activated receptor response element. *Mol. endocrinol.* 13: 400-9.
- Gervois P, Chopin-Delannoy S, Fadel A, Dubois G, Kosykh V, et al. 1999b. Fibrates increase human REV-ERBalpha expression in liver via a novel peroxisome proliferator-activated receptor response element. *Molecular Endocrinology* 13: 400-9
- Gervois P, Fruchart JC, Staels B. 2007. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 3: 145-56
- Gervois P, Kleemann R, Pilon A, Koenig W, Staels B, Kooistra T. 2004. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after in vivo chronic treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor α activator fenofibrate. *J. Biol. Chem.* 279: 16154-60
- Gervois P, Mansouri R. 2012. PPARalpha as a therapeutic target in inflammation-associated diseases. *Expert Opin. Ther. Targets* 16: 1113-1125
- Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. 2000. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 38: 3-11.
- Gervois P, Vu-Dac N, Kleemann R, Kockx M, Dubois G, et al. 2001. 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.* 276: 33471-7.
- Gillies PJ, Bhatia SK, Belcher LA, Hannon DB, Thompson JT, Vanden Heuvel JP. 2012. Regulation of inflammatory and lipid metabolism genes by eicosapentaenoic acid-rich oil. *J. Lipid Res.* May3
- Gizard F, Amant C, Barbier O, Bellosta S, Robillard R, et al. 2005. PPAR alpha inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16. *J. Clin. Invest.* 115: 3228-38
- Gocke AR, Hussain RZ, Yang Y, Peng H, Weiner J, et al. 2009. Transcriptional modulation of the immune response by peroxisome proliferator-activated receptor- α agonists in autoimmune disease. *J. Immunol.* 182: 4479-87

- Goya K, Sumitani S, Xu X, Kitamura T, Yamamoto H, et al. 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24: 658-63
- Gray E, Ginty M, Kemp K, Scolding N, Wilkins A. 2011. Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonists protect cortical neurons from inflammatory mediators and improve peroxisomal function. *Eur. J. Neurosci.* 33: 1421-32
- Guzmán M, Lo Verme J, Fu J, Oveisi F, Blázquez C, Piomelli D. 2004. Oleoylethanolamide stimulates lipolysis by activating the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α). 279: 27849-54
- Haim M, Benderly M, Brunner D, Behar S, Graff E, et al. 1999. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 100: 475-82
- Harmon GS, Lam MT, Glass CK. 2011. PPARs and lipid ligands in inflammation and metabolism. *Chem; Rev.* 111: 6321-40
- Hennuyer N, Tailleur A, Torpier G, Mezdoor H, Fruchart J-C, et al. 2005. PPAR α , but not PPAR γ , activators decrease macrophage-laden atherosclerotic lesions in a nondiabetic mouse model of mixed dyslipidemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 1897-902
- Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J. 1995. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *Journal of Biological Chemistry* 270: 13470-5
- Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bazner U, Frohlich M, Brenner H, et al. 2001. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 87: 262-6
- Hourton D, Delerive P, Stankova J, Staels B, Chapman MJ, Ninio E. 2001. Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome proliferator-activated receptor alpha down-regulate platelet-activating factor receptor expression in human macrophages. *Biochem. J.* 354: 225-32
- Irukayama-Tomobe Y, Miyauchi T, Sakai S, Kasuya Y, Ogata T, et al. 2004. Endothelin-1-induced cardiac hypertrophy is inhibited by activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α partly via blockade of c-Jun NH₂-terminal kinase pathway. *Circulation* 109: 904-10
- Issemann I, Green S. 1990. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347: 645-50
- Karbowska J, Kochan Z, Smolenski RT. 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is downregulated in the failing human heart. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 8: 49-53
- Kleemann R, Gervois P, Verschuren L, Staels B, Princen HM, Kooistra T. 2003. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing p50-NF- κ B-C/EBP- β complex formation. *Blood* 101: 545-51
- Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T. 1985. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results from autopsy. *Circulation* 4: 709-16
- Kordula T, Travis J. 1996. The role of Stat and C/EBP transcription factors in the synergistic activation of rat serine protease inhibitor-3 gene by interleukin-6 and dexamethasone. *Biochem. J.* 313: 1019-27
- Lee JW, Bajwa PJ, Carson MJ, Jeske DR, Cong Y, et al. 2007. Fenofibrate represses interleukin-17 and interferon-gamma expression and improves colitis in interleukin-10-deficient mice. *Gastroenterology* 133: 108-23
- Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, Brown KK, Plotkin CR, et al. 2004. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR α , b/d, and g. *J. Clin. Invest.* 114: 1538-40

- Lind L. 2003. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 169: 203-14
- Liu Q, Chen Y, Auger-Messier M, Molkentin JD. 2012. Interaction between NF- κ B and NFAT coordinates cardiac hypertrophy and pathological remodeling. *Circ. Res.* 110: 1077-86
- Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, Ramírez E, Egido J, Tuñón J. 2011. Potential role of nuclear factor- κ B in diabetic cardiomyopathy. *Mediators inflamm.* 2011: ID 652097
- Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, et al. 1995. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83: 835-9
- Mansouri RM, Baugé E, Staels B, Gervois P. 2008. Systemic and distal repercussions of liver-specific peroxisome proliferator-activated receptor- α control of the acute-phase response. *Endocrinology* 149: 3215-23
- Marx N, Duez H, Fruchart J-C, Staels B. 2004. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis : regulators of gene expression in vascular cells. *Circ. Res.* 94: 1168-78
- Marx N, Mackman N, Schönbeck U, Yilmaz N, Hombach VV, et al. 2001. PPAR α activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation* 103: 213-9
- Marx N, Sukhova G, Collins T, Libby P, Plutzky J. 1999. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 99: 3125-31
- Mendivil CO, Furtado J, Morton AM, Wang L, Sacks FM. 2016. Novel Pathways of Apolipoprotein A-I Metabolism in High-Density Lipoprotein of Different Sizes in Humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 36: 156-65
- Miller GJ, Miller NE. 1975. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1: 16-9
- NCEP. 2001. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Journal of American Medical Association* 285: 2486-597
- Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart J-C, et al. 2001. PPAR α agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation* 103: 207-12
- Paumelle R, Blanquart C, Briand O, Barbier O, Duhem C, et al. 2006. Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor- α via inhibition of the protein kinase C signaling pathway. *Circ. Res.* 98: 361-9
- Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, et al. 2001. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 294: 169-73
- Pirat C, Farce A, Lebègue N, Renault N, Furman C, et al. 2012. Targeting peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): development of modulators. *J. Med. Chem.* 55: 4027-61
- Planavila A, Iglesias R, Giral M, Villarroya F. 2011. Sirt1 acts in association with PPAR α to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc. Res.* 90: 276-84
- Raspe E, Duez H, Mansen A, Fontaine C, Fievet C, et al. 2002. Identification of Rev-erbalpha as a physiological repressor of apoC-III gene transcription. *Journal of Lipid Research* 43: 2172-9
- Renaud JP, Rochel N, Ruff M, Vivat V, Chambon P, et al. 1995. Crystal structure of the RAR- γ ligand-binding domain bound to all- trans retinoic acid. *Nature* 378: 681-9
- Riccardi L, Mazzon E, Bruscoli S, Esposito E, Crisafulli C, et al. 2009. Peroxisome proliferator-activated receptor- α modulates the anti-inflammatory effect of glucocorticoids in a model of inflammatory bowel disease in mice. *Shock* 31: 308-16

- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. 2003. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women. *Circulation* 107: 391-7
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, et al. 1998. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 98: 839-44
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285: 2481-5
- Ross R. 1999. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340: 115-26
- Rotman N, Wahli W. 2009. Fatty acid synthesis and PPARalpha hand in hand. *Chem. Biol.* 16: 801-2
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, et al. 1999. 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.* 341: 410-8
- Saku K, Zhang B, Ohta T, Arakawa K. 1999. Quantity and function of high density lipoprotein as an indicator of coronary atherosclerosis. *Journal of American colloques of Cardiology* 33: 436-43
- Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, et al. 1995. 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. *Journal of Biological Chemistry* 270: 19269-76
- Schuringa JJ, Timmer H, Luttickhuizen D, Vellenga E, Kruijer W. 2001. c-Jun and c-Fos cooperate with STAT3 in IL-6-induced transactivation of the IL-6 response element (IRE). *Cytokine* 14: 78-87.
- Shu H, Wong B, Zhou G, Li Y, Berger J, et al. 2000. Activation of PPARalpha of gamma reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin-8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 267: 345-9
- Smeets PJ, Teunissen BE, Planavila A, de Vogel-van den Bosch H, Willemsen PH, et al. 2008. Inflammatory pathways are activated during cardiomyocyte hypertrophy and attenuated by peroxisome proliferator-activated receptors PPARalpha and PPARdelta. *J. Biol. Chem.* 283: 29109-18
- Sospedra M, Martin R. 2005. Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* 23: 683-47
- Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebreton M, et al. 1998. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 393: 790-3.
- Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V, Saladin R, Fruchart JC, et al. 1995. Fibrates down-regulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal Acyl Co-enzyme A Oxidase. *Journal of Clinical Investigation* 95: 705-12
- Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zeman L, Weng S, Feng C, et al. 2001. PPARa deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. *J. Clin. Invest.* 107: 1025-34
- Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. 2003. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. *Immunity* 19: 641-4
- Tsai M-J, O'Malley B. 1994. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu. Rev. Biochem.* 63: 451-86
- Vu-Dac N, Chopin-Delannoy S, Gervois P, Bonnelye E, Martin G, et al. 1998. The nuclear receptors peroxisome proliferator-activated receptors and Rev-erba mediate the species-specific regulation of apolipoprotein A-I expression by fibrates. *Journal of Biological Chemistry* 273: 25713-20

- Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, et al. 1995. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *Journal of Clinical Investigation* 96: 741-50
- Wagner RL, Apriletti JW, McGrath ME, West BL, Baxter JD, Fletterick RJ. 1995. A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. *Nature* 378: 690-7
- Wang G, Namura S. 2011. Effects of chronic systemic treatment with peroxisome proliferator-activated receptor α activators on neuroinflammation induced by intracerebral injection of lipopolysaccharide in adult mice. *Neurosci. Res.* 70: 230-7
- Wu D. 2004. Modulation of immune and inflammatory responses by dietary lipids. *Curr. Opin. Lipidol.* 15: 43-7
- Xu J, Chavis JA, Racke MK, Drew PD. 2006. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and retinoid X receptor agonists inhibit inflammatory responses of astrocytes. *J. Neuroimmunol.* 176: 95-105
- Xu J, Racke MK, Drew PD. 2007. Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist fenofibrate regulates IL-12 family cytokine expression in the CNS: relevance to multiple sclerosis. *J. Neurochem.* 103: 1801-10
- Xu J, Storer PD, Chavis JA, Racke MK, Drew PD. 2005. Agonists for the peroxisome proliferator-activated receptor- α and the retinoid X receptor inhibit inflammatory responses of microglia. *J. Neurosci. Res.* 81: 403-11
- Xu X, Otsuki M, Saito H, Sumitani S, Yamamoto H, et al. 2001. PPAR α and GR differentially down-regulate the expression of nuclear factor- κ B-responsive genes in vascular endothelial cells. *Endocrinology* 142: 3332-9
- Yoo JY, Wang W, Desiderio S, Nathans D. 2001. Synergistic activity of STAT3 and c-Jun at a specific array of DNA elements in the α 2-macroglobulin promoter. *J. Biol. Chem.* 276: 26421-9.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. 2000. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148: 209-14
- Zambon A, Gervois P, Pauletto P, Fruchart JC, Staels B. 2006. Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR- α activators: clinical and experimental evidence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26: 977-86
- Zauberman A, Lapter S, Zipori D. 2001. Smad proteins suppress CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) β - and STAT3-mediated transcriptional activation of the haptoglobin promoter. *J. Biol. Chem.* 276: 24719-25

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : GERVOIS
Prénom : Philippe

**Titre de la thèse : Récepteur PPAR alpha et pathologies inflammatoires :
Perspectives biologiques et cliniques**

**Mots-clés :inflammation, récepteurs nucléaires, fibrates, régulation génique, risque
cardiovasculaire**

Résumé :

L'axe de recherche principal concernant le récepteur PPAR alpha est d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation des gènes associés à des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires. Les dyslipidémies et l'inflammation sont deux facteurs de risque majeurs de maladies cardio-vasculaires. Ces dernières années, de nombreux travaux ont permis de démontrer un nouveau rôle du PPAR alpha dans le contrôle et la modération des processus inflammatoires, qui, en situation chronique, favorisent le développement de l'athérosclérose. En outre, les voies de signalisation inflammatoires contrôlées par le PPAR alpha sont impliquées dans d'autres pathologies. Le PPAR alpha est devenu une cible thérapeutique potentielle de grand intérêt dans la limitation des facteurs de risque des pathologies à composante inflammatoire.

Membres du jury :

Président : Philippe CHAVATTE, Professeur de Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Malika BALDUYCK, Maître de Conférences en Biochimie, HDR, PH, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Louisa GOUMIDI, PhD, Ingénieur de recherche, INSERM