

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) et paroi vasculaire : implications dans l'athérosclérose

Les PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) appartiennent à la super-famille des récepteurs nucléaires. Ils modulent la transcription de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, l'homéostasie du glucose, la prolifération cellulaire et la différenciation. Il apparaît maintenant clairement que les ligands des PPAR

ont aussi un effet direct sur la paroi vasculaire. Les données récentes suggèrent qu'ils interfèrent avec les processus impliqués dans le développement et la progression de l'athérosclérose, en particulier la formation des macrophages spumeux et la réponse inflammatoire chronique.

Depuis 1990 où ils ont pour la première fois été identifiés, les PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) suscitent un intérêt considérable. Nos connaissances sur leurs rôles physiologiques ne cessent d'évoluer. Impliqués dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, l'homéostasie du glucose, la prolifération cellulaire et la différenciation, les PPAR sont une cible pharmacologique pour le traitement de désordres métaboliques tels que les hyperlipémies ou le diabète. Ils ont plus récemment été impliqués dans la réponse inflammatoire [1].

Les PPAR appartiennent à la super-famille des récepteurs nucléaires qui se définissent comme des facteurs de transcription qui règlent l'expression d'un certain nombre de gènes en réponse à l'activation par un ligand. Trois types de PPAR, nommés α , δ (également appelé β ou NUC-1) et γ ont été décrits. Ils sont codés par des gènes distincts et se caractérisent par des distributions tissulaires différentes [2]. Si les séquences des domaines de liaison à l'ADN sont très conservées entre les 3 sous-types, celles des sites de liaison des ligands le sont moins, signifiant que chaque sous-type est pharmacologiquement distinct des autres. Alors que PPAR α , sous l'action des fibrates, module la transcription de gènes impliqués

dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, PPAR γ est plutôt impliqué dans la différenciation cellulaire, l'adipogénèse et l'insulino-résistance, et PPAR δ dans le métabolisme lipidique et le cancer.

L'objet de cette mini-synthèse porte principalement sur PPAR α et PPAR γ et les données récentes élucidant un certain nombre de questions concernant leur éventuelle implication, au niveau du macrophage, dans la différenciation cellulaire, le métabolisme lipidique et l'inflammation.

Mécanismes moléculaires d'action des PPAR

Régulation de la transcription

Les PPAR, quand ils sont inactifs, sont probablement sous la forme de complexes avec des protéines co-répresseurs et peuvent, dans certains types cellulaires, avoir une localisation plutôt cytoplasmique que nucléaire [3]. Après activation par leur ligand respectif, les PPAR se dissocient de leurs co-répresseurs et recrutent alors des protéines accessoires jouant le rôle de co-activateurs. La capacité des PPAR de recruter des co-facteurs et d'activer la transcription peut être modifiée par la phosphorylation de leur région amino-terminale. Les PPAR, après avoir formé des hétérodimères avec un autre récepteur nucléaire, le

récepteur de l'acide 9-cis-rétinoïque (RXR), reconnaissent des séquences spécifiques, les PPRE (*peroxisome proliferator response elements*) situées dans les régions promotrices des gènes cibles dont l'expression est alors stimulée [1]. Les PPRE sont constitués de deux répétitions directes de la séquence hexamérique AGGTCA, séparées par un ou deux nucléotides. Ce processus de liaison des récepteurs aux PPRE correspond à la « trans-activation » (*figure 1*).

Les PPAR peuvent aussi réprimer la transcription de certains gènes en interférant négativement avec les voies de signalisation de NF- κ B, STAT et AP-1. C'est ce que l'on appelle alors la « trans-répression ». Les mécanismes impliqués regroupent entre autres des interactions protéine/protéine et la formation de complexes inactifs, la liaison aux co-facteurs de ces voies de signalisation qui deviennent alors inefficaces, ou l'induction d'I κ B α , inhibiteur majeur de la voie de signalisation NF- κ B. On pense actuellement que cette trans-répression pourrait être le mécanisme de base des propriétés anti-inflammatoires des PPAR [4].

Distribution tissulaire des PPAR

La distribution tissulaire et le niveau d'expression diffèrent selon l'isoforme considérée [2]. PPAR α est

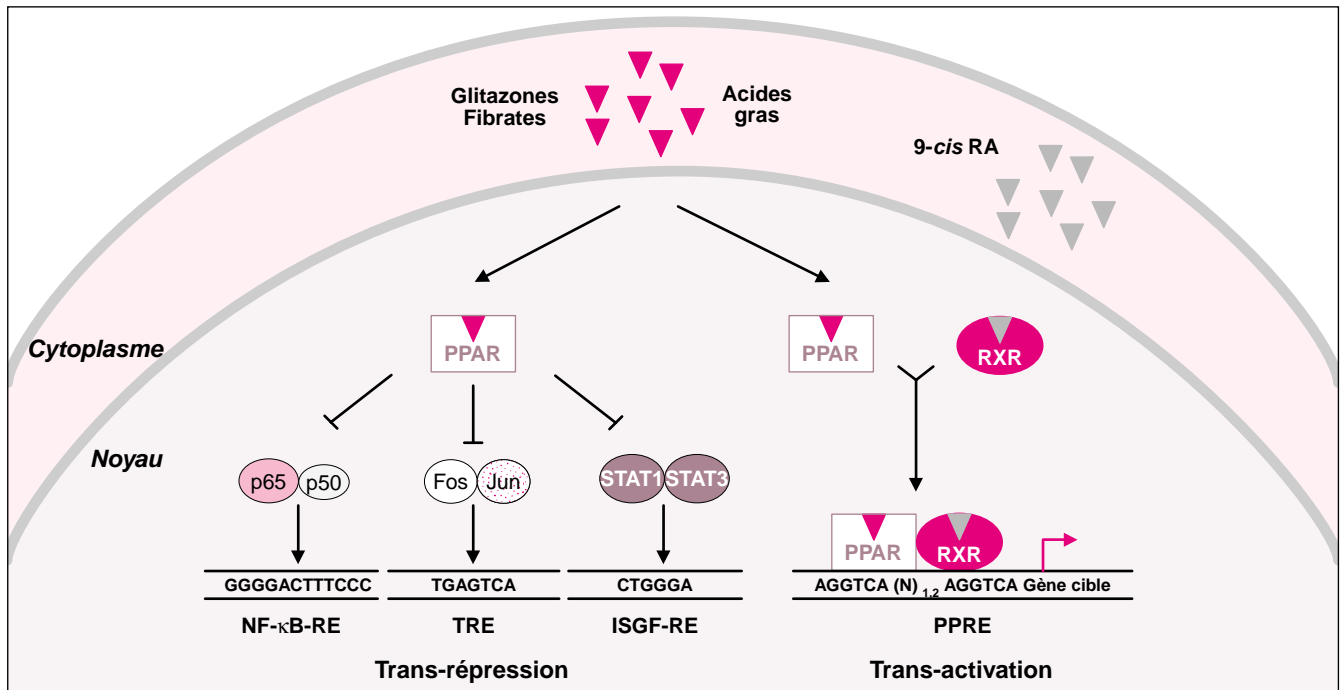


Figure 1. **Trans-répression et trans-activation assurées par les PPAR activés par leurs ligands.** Trans-répression : les PPAR répriment la transcription des gènes en interférant négativement avec les voies NF-κB, AP-1 (Fos/Jun) et STAT1. Trans-activation : après hétérodimerisation avec le récepteur de l'acide 9-cis-rétinoïque (RXR), les PPAR reconnaissent des éléments de réponses (PPRE) situés dans les régions promotrices des gènes cibles dont l'expression est stimulée. 9-cis RA : acide 9-cis-rétinoïque. TRE : TPA response element ; ISGF-RE : interferon stimulated gene factor response element.

exprimé principalement dans les tissus où le catabolisme des acides gras est important, tels que le foie, les reins, le cœur et les muscles. PPAR γ est exprimé de façon préférentielle dans le tissu adipeux et l'intestin, mais on le détecte aussi dans les glandes mammaires et dans de nombreux tissus. Les deux isoformes α et γ sont également exprimées dans les cellules de la paroi vasculaire : cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et monocytes/macrophages [3]. Alors que PPAR α est exprimé aussi bien dans les monocytes que les macrophages, l'expression de PPAR γ est surtout mise en évidence dans les macrophages [3]. De plus, PPAR α et PPAR γ sont tous deux présents dans la plaque d'athérosclérose, au niveau de la région sous-endothéliale et dans le noyau lipidique des lésions athérosclérotiques où ils sont co-localisés avec des marqueurs spécifiques des macrophages, des cellules musculaires lisses et des cellules spumeuses [5, 6]. Enfin, l'expression tissulaire de PPAR δ est ubiquitaire.

Ligands naturels et synthétiques des PPAR

Un large spectre de composés ont été identifiés comme ligands des PPAR [7]. Parmi les ligands naturels, tous les acides gras peuvent activer les PPAR, mais l'on observe toutefois certaines différences selon le récepteur. Ainsi, PPAR α présente une spécificité assez faible pour leur degré de saturation, alors que PPAR γ a une meilleure affinité pour les acides gras poly-insaturés. D'autres agonistes naturels de PPAR α et PPAR γ sont dérivés de l'acide arachidonique par les voies de la cycloxygénase et de la lipoxygénase. On peut noter en particulier le leukotriène B₄ (LTB₄) et la 15-déoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandine J₂ (PG-J₂). Enfin, les acides gras oxydés dérivés des phospholipides des LDL oxydées (9- et 13-HODE) sont aussi des ligands naturels des PPAR.

Quant aux principaux ligands synthétiques des PPAR, leurs noms sont bien connus en thérapeutique. Il s'agit, pour PPAR α , des fibrates, médicaments utilisés dans le traite-

ment de l'hypertriglycéridémie et de l'hyperlipidémie mixte; et, pour PPAR γ , des glitazones qui sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2.

Enfin, d'autres principes actifs comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient aussi être des agonistes des PPAR.

Les PPAR et le métabolisme lipidique chez l'homme

Le rôle de l'hypercholestérolémie, et des dyslipidémies en général, est maintenant reconnu comme majeur dans le développement de l'athérosclérose. L'étude des effets des agonistes des PPAR a permis de montrer qu'ils procurent un bénéfice global sur le métabolisme général des lipoprotéines en contrôlant leurs concentrations plasmatiques et leur composition.

PPAR α

Chez l'homme, les activateurs de PPAR α , les fibrates, diminuent les

concentrations circulantes de triglycérides et augmentent celles du cholestérol-HDL [8]. La réduction du taux de triglycérides est due à une diminution de la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité riches en triglycérides (VLDL), et une augmentation de la lipolyse intra-vasculaire de ces lipoprotéines. Les fibrates stimulent en effet l'entrée des acides gras dans les mitochondries et leur β -oxydation, ce qui diminue les quantités d'acides gras libres disponibles pour la synthèse hépatique des triglycérides des VLDL, et donc la sécrétion hépatique des triglycérides-VLDL. De nombreux gènes impliqués dans le transport membranaire des acides gras et dans la β -oxydation possèdent un PPRE dans leur région promoteur. De plus, les fibrates augmentent l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme responsable de l'hydrolyse des triglycérides, par deux mécanismes: la stimulation de l'expression du gène qui code pour cette enzyme, et la diminution de la synthèse de l'apolipoprotéine CIII (apoCIII), inhibiteur naturel de l'activité de la LPL. Enfin, c'est grâce, en partie, à leur capacité à augmenter la synthèse des apoAI et apoAII, que les fibrates augmentent les concentrations plasmatiques de cholestérol-HDL.

L'effet des ligands de PPAR α sur le métabolisme des LDL est en revanche plus modeste. On observe seulement, chez certains patients traités par les fibrates, une diminution du cholestérol-LDL. Cependant les LDL, qui acquièrent moins de triglycérides des VLDL, subissent une action limitée de la lipase hépatique, et leur taille diminue peu. Le nombre de LDL de petite taille diminue donc au profit des LDL de grande taille, moins athérogènes.

PPAR γ

Si la principale indication thérapeutique des agonistes de PPAR γ , les glitazones, est le traitement du diabète de type 2, on sait cependant qu'ils diminuent aussi les concentrations plasmatiques de triglycérides, cholestérol et acides gras libres. Certains augmentent aussi légèrement le cholestérol-HDL [9].

PPAR, monocytes, macrophages et athérosclérose

L'attraction des leucocytes au niveau de zones spécifiques du lit vasculaire et leur migration dans les tissus sous-jacents sont des processus centraux dans la réponse inflammatoire dans le cas de blessures, d'infections... Beaucoup de maladies à composante inflammatoire sont le résultat d'une perte de contrôle de ce processus normalement bénéfique, et l'on sait maintenant que l'athérosclérose fait partie de ces maladies chroniques dont la progression est due à cette réponse inflammatoire (voir l'article de J. Bonnet, p. 559 de ce numéro).

L'athérosclérose est une maladie artérielle silencieuse et chronique [10, 11]. Elle implique le recrutement des monocytes et l'activation de différents types cellulaires, en particulier les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, et les lymphocytes T de l'intima, entraînant ainsi une réponse inflammatoire chronique et locale [11]. Les premières étapes de l'athérosclérose résultent de l'agression de l'endothélium (par des lipoprotéines oxydées, ou des cytokines par exemple) et/ou la réduction de la production de facteurs protecteurs (tels que l'oxyde nitrique, ou les prostacyclines). L'un des événements suivant semble être l'adhérence des monocytes et des lymphocytes à cet endothélium « activé », et la migration de ces cellules dans l'espace sub-endothélial. Les monocytes se différencient alors en macrophages, capables de prendre en charge les lipoprotéines emprisonnées dans la matrice sous-endothéliale et généralement agrégées et oxydées. Ces macrophages s'engorgent de lipides, en particulier d'esters de cholestérol, et deviennent ainsi des cellules spumeuses dont la nécrose induira alors des dépôts d'esters de cholestérol, de cristaux de cholestérol non estérifié, de lipides dérivés des lipoprotéines et de protéines, à la base de la formation de l'athérome. Dans la plaque d'athérome sont aussi mis en évidence des macrophages apoptotiques. Les macrophages spumeux expriment aussi de grandes quantités de facteur tissulaire pro-coagulant.

L'adhérence des plaquettes à la face luminale de la lésion entraîne alors la sécrétion de substances telles que le PDGF (*platelet-derived growth factor*) ou la thrombine. La sécrétion de cytokines par les macrophages eux-mêmes stimule la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses. Le processus lésionnel ainsi installé s'amplifie et conduit à une augmentation graduelle de la taille de la lésion.

En dehors de leur rôle bénéfique sur le métabolisme général des lipoprotéines, il apparaît maintenant clairement que les agonistes des PPAR interfèrent avec la réponse inflammatoire et les différents processus qui conduisent à l'athérosclérose. Chez les patients souffrant d'athérosclérose et/ou d'hyperlipémie traités par les fibrates, on observe une réduction des concentrations circulantes des cytokines inflammatoires (IL-6, TNF α et IFN γ) [12]. Les concentrations plasmatiques de fibrinogène et de CRP (*C-reactive protein*), qui sont des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires et sont sous le contrôle des cytokines, sont aussi diminuées. En revanche, les effets *in vivo* des activateurs de PPAR γ sur l'inflammation sont encore inconnus.

Les ligands des PPAR ont aussi un effet direct sur la paroi vasculaire. En effet, un certain nombre d'études cliniques chez l'homme [13, 14] et dans des modèles animaux [15, 16] montrent que le traitement par les fibrates ou glitazones diminuent la progression des lésions athéroscléreuses, même en l'absence de modulation majeure des niveaux de lipides plasmatiques.

PPAR, différenciation cellulaire et apoptose

Il avait tout d'abord été suggéré que PPAR γ pouvait induire la différenciation des monocytes en macrophages [17]. En fait, des travaux très récents ne confirment pas cette hypothèse [18, 19]. Malgré sa faible expression dans les monocytes, l'activation de PPAR γ diminue l'expression de CCR2, récepteur membranaire des monocytes pour la chemokine MCP-1 qui active normalement le recrutement des monocytes.

Par ailleurs, le traitement de macrophages avec des agonistes des PPAR α

et γ induit l'apoptose des cellules, cet effet étant plus important si les cellules ont été activées au préalable par l'IFN γ et le TNF α [3]. Cet effet, qui pourrait être dû à l'inactivation de la voie NF- κ B, est susceptible de prévenir la formation de cellules spumeuses. On ne peut cependant pas négliger la possibilité de conséquence néfaste par fragilisation de la plaque et augmentation de son risque de rupture.

PPAR et formation des cellules spumeuses
Les premières études étaient plutôt en faveur d'un effet aggravant des PPAR sur la formation des cellules spumeuses [17]. On pensait en effet que PPAR γ , en augmentant la différenciation des monocytes en macrophages, induisait l'expression de CD36, récepteur des LDL oxydées. Selon ce modèle, ceci provoquait l'accumulation intracellulaire de cho-

lestérol et la production (par les phospholipides des LDL oxydées) de ligands naturels de PPAR γ [20], induisant un cercle vicieux d'accumulation de lipides et de conversion des macrophages en cellules spumeuses athérogènes. Bien que CD36 soit de façon sans équivoque induit par les activateurs de PPAR γ [18], des travaux très récents montrent cependant que ce cycle de régulation positive est rompu par des effets opposés des ligands de PPAR γ sur le métabolisme lipidique des macrophages (figure 2).

En effet, ni l'activation de PPAR α , ni celle de PPAR γ n'induisent la formation des cellules spumeuses [19, 21]. Une première explication réside dans le fait que les ligands de PPAR γ diminuent l'expression d'un autre récepteur des LDL modifiées, le récepteur *scavenger* de type A, SRA [19, 22].

De plus, les ligands de PPAR α et PPAR γ augmentent l'expression du récepteur des HDL, SR-BI [5]. Au niveau des macrophages, cela favoriserait la sortie du cholestérol cellulaire sous sa forme non estérifiée (mécanisme appelé «efflux») et son transfert vers les HDL (lipoprotéines de haute densité), permettant son «transport inverse» vers le foie, principal site de catabolisme du cholestérol. SR-BI est aussi un récepteur HDL permettant la captation sélective des esters de cholestérol. L'augmentation de son expression, cette fois-ci au niveau hépatique, serait en faveur de l'épuration plasmatique du cholestérol. Plus récemment, nous avons montré que les ligands de PPAR α et PPAR γ induisent aussi l'expression d'un autre récepteur nucléaire activé par les oxystérols, le LXR- α (*liver-X-receptor α*), qui, en retour, induit l'expression d'ABCA1 (*ATP binding cassette transporter A1*)

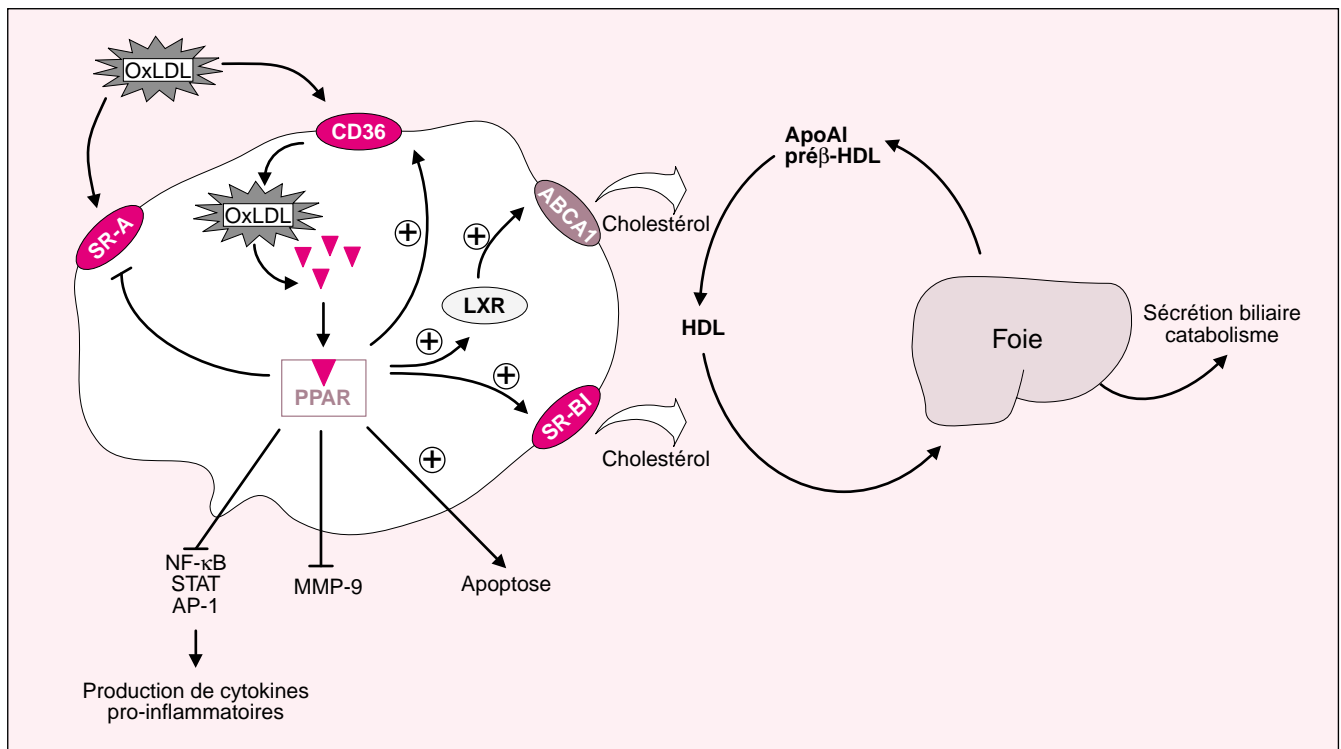


Figure 2. Les PPAR contrôlent les fonctions du macrophage au cours du développement de l'athérosclérose. Les PPAR contrôlent l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique (CD36, SR-BI, ABCA1 et SR-A), l'apoptose, l'inflammation vasculaire (cytokines) et la stabilité de la plaque d'athérosclérose (MMP-9). Les phospholipides des LDL oxydés (oxLDL) sont des ligands naturels des PPAR. Or PPAR γ , en induisant l'expression de CD36, récepteur des oxLDL, pourrait aggraver l'accumulation de lipides dans les macrophages. Cet effet est en fait contrebalancé par une inhibition de SR-A, un autre récepteur des oxLDL. De plus, en activant l'efflux du cholestérol par la voie ABCA1 (par l'apoA1 et les pré β -HDL) et par la voie de SR-BI (par les HDL), les PPAR favorisent le transport inverse du cholestérol et son retour vers le foie où il sera catabolisé.

[21]. ABCA1 est un membre de la famille des transporteurs-canaux à ATP qui permet l'efflux de cholestérol des macrophages vers l'apoAI libre et la formation des lipoprotéines HDL. L'ensemble de ces données montrent que les ligands de PPAR ont donc des effets multiples sur l'influx et l'efflux de cholestérol et des lipides oxydés, qui pourraient contrebalancer l'effet potentiellement proathérogène qu'ils ont sur l'expression de CD36 (figure 2).

PPAR et inflammation

Le rôle anti-inflammatoire de PPAR α avait été suggéré dès 1996 par Devchand *et al.* [23], qui montrait que le LTB₄, un eicosanoïde pro-inflammatoire, était un ligand de PPAR α impliqué dans la régulation de la dégradation oxydative des acides gras et de leurs dérivés, dont le LTB₄ lui-même. L'effet pro-inflammatoire du LTB₄ est donc contrecarré par la stimulation de sa propre dégradation par la voie de PPAR α . On sait maintenant que les agonistes de PPAR α diminuent la transcription de nombreux gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, et réduisent *in vivo* la concentration de certaines cytokines inflammatoires.

L'effet des ligands de PPAR γ sur l'inflammation est plus nuancé : des études ont montré que les ligands de PPAR γ inhibent la production par les monocytes/macrophages de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α , IL-1 β , IL-6 [24] et IL-12 [25], alors qu'une autre équipe a montré que des ligands synthétiques spécifiques de PPAR γ n'avaient aucun effet sur la production de TNF α et IL-6 [26]. Une étude récente a suggéré que les effets anti-inflammatoires de certains ligands synthétiques seraient également indépendants de PPAR γ [18]. Ces derniers résultats sont cependant à nuancer, les auteurs ayant utilisé des concentrations supra-pharmacologiques connues pour induire l'apoptose des macrophages [3]. Les ligands des PPAR diminuent la production de monoxyde d'azote (NO), un puissant vasorelaxant, par inhibition de la transcription d'une enzyme impliquée dans sa synthèse, la NO synthase inductible [22, 27].

Il semblerait que le mécanisme général d'action anti-inflammatoire des ligands des PPAR soit la trans-répression sur des voies NF- κ B, STAT et AP-1 [4, 22, 25].

Enfin, les agonistes des PPAR sont aussi susceptibles d'influer sur la survenue de thrombose, événement tardif de l'athérosclérose dû à l'érosion ou la rupture de la plaque d'athérome, et l'induction d'un état procoagulant. En favorisant l'apoptose des macrophages, ils pourraient jouer un rôle potentiellement néfaste. Mais d'autres effets semblent plutôt protecteurs. En effet, ils diminuent l'expression de la métalloprotéinase MMP-9 (*m/s 2001, n°2, p. 170*) (appelée aussi gélatinase B). Cette enzyme sécrétée par les macrophages en réponse à un stimulus inflammatoire dégrade la matrice extracellulaire, ce qui entraîne un risque important de rupture de la plaque [22, 28, 29]. La diminution de son expression pourrait donc avoir un rôle bénéfique en stabilisant la plaque d'athérome. De plus, les ligands de PPAR γ inhibent la transcription de la thromboxane synthase des macrophages, enzyme qui catalyse la conversion de la prostaglandine H₂ en thromboxane A₂, inducteur puissant de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction [30]. Enfin, les agonistes de PPAR α diminuent la production, induite par les cytokines, de facteur tissulaire, un agent pro-coagulant puissant qui participe à l'élaboration du caillot sanguin [31, 32].

Conclusions

Le rôle des PPAR ne peut donc plus être réduit à leur effet sur le métabolisme lipidique. Par des stimulus endogènes et pharmacologiques, ils modulent aussi la réponse inflammatoire et sont impliqués dans d'autres maladies chroniques telles que le diabète, l'obésité ou le cancer. Nous nous sommes focalisés sur nos connaissances actuelles issues de travaux réalisés principalement *in vitro*, sur le monocyte/macrophage humain primaire ou en culture, car cette cellule est un acteur cellulaire précoce et persistant des lésions d'athérosclérose et joue un rôle central dans la progression de la maladie.

Cependant la recherche d'agonistes synthétiques de plus en plus puissants et spécifiques est en cours, et permet d'envisager leur utilisation dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques variées telles que l'athérosclérose et la polyarthrite rhumatoïde ■

RÉFÉRENCES

1. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49: 497-505.
2. Braissant O, Fougère F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996; 137: 354-66.
3. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, *et al.* Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998; 273: 25573-80.
4. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 (sous presse).
5. Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, *et al.* CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation* 2000; 101: 2411-7.
6. Ricote M, Huang J, Fajas L, *et al.* Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7614-9.
7. Kersten S, Wahli W. Peroxisome proliferator activated receptor agonists. *EXS* 2000; 89: 141-51.
8. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-93.
9. Spencer CM, Markham A. Troglitazone. *Drugs* 1997; 54: 89-101.
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-41.
11. Tedgui A, Mallat Z. Athérosclérose et inflammation. *Med Sci* 2001; 17: 162-9.
12. Madej A, Okopien B, Kowalski J, *et al.* Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 345-9.

RÉFÉRENCES

13. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1818-20.
14. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, *et al*. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
15. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 523-31.
16. Saitoh K, Mori T, Kasai H, Nagayama T, Tsuchiya A, Ohbayashi S. Anti-atheromatous effects of fenofibrate, a hypolipidemic drug. I: anti-atheromatous effects are independent of its hypolipidemic effect in cholesterol-fed rabbits. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1995; 106: 41-50.
17. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998; 93: 241-52.
18. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* 2001; 7: 48-52.
19. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, *et al*. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001; 7: 41-7.
20. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 1998; 93: 229-40.
21. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, *et al*. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; 7: 53-8.
22. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391: 79-82.
23. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 1996; 384: 39-43.
24. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-6.
25. Chung SW, Kang BY, Kim SH, *et al*. Oxidized low density lipoprotein inhibits interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages via direct interactions between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem* 2000; 275: 32681-7.
26. Thieringer R, Fenyk-Melody JE, Le Grand CB, *et al*. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma does not inhibit IL-6 or TNF-alpha responses of macrophages to lipopolysaccharide *in vitro* or *in vivo*. *J Immunol* 2000; 164: 1046-54.
27. Colville-Nash PR, Qureshi SS, Willis D, Willoughby DA. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1. *J Immunol* 1998; 161: 978-84.
28. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes *in vitro*. *Am J Pathol* 1998; 153: 17-23.
29. Shu H, Wong B, Zhou G, *et al*. Activation of PPARalpha or gamma reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 345-9.
30. Ikeda Y, Sugawara A, Taniyama Y, *et al*. Suppression of rat thromboxane synthase gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in macrophages via an interaction with NRF2. *J Biol Chem* 2000; 275: 33142-50.
31. Neve B, Corseaux D, Chinetti G, *et al*. PPARalpha agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation* 2001; 103: 207-12.
32. Marx N, Mackmann N, Schönbeck U, *et al*. PPARalpha activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation* 2001; 103: 213-9.

Sophie Lestavel
Giulia Chinetti
Virginie Bocher
Jean-Charles Fruchart
Véronique Clavey
Bart Staels

Inserm U. 545, Institut Pasteur de Lille et Université de Lille 2, 1, rue du Professeur Calmette, 59019 Lille, France.

TIRÉS À PART

B. Staels.

5^e Colloque de la Société des Neurosciences TOULOUSE - 28-31 mai 2001

Conférences plénières

R. Hen (New York) - *Modèle génétique d'anxiété et de dépression*

F. Crépel (Paris) - *Contrôle pré-synaptique de la plasticité synaptique des synapses glutamatergiques*

P. Sokoloff (Paris) - *Du clonage vers la clinique : l'exemple du récepteur D3 de la dopamine*

M. Seagar (Marseille) - *Canaux calcium et couplage excitation/exocytose dans les terminaisons nerveuses*

Léon Tremblay (Paris) - *Rôle de la motivation dans l'action : bases neuronales et comportementales chez le primate*

F. Frackowiak (Londres) - *The anatomy of brain function or the function of brain anatomy - system level studies in humans*

J.A. Sahel (Strasbourg) - *Signification en physiopathologie des interactions entre bâtonnets et cônes rétiniens*

R. Dantzer (Bordeaux) - *Mécanismes des effets comportementaux des cytokines*

Lecture Alfred Fessard

N. Le Douarin (Nogent-sur-Marne) - *La crête neurale, clé de l'évolution des vertébrés*

12 Symposiums sur des thèmes divers - 6 séances de communications affichées...

Renseignements et inscriptions

Atout Organisation Science - 106, corniche Kennedy - 13007 Marseille

Téléphone : 04 91 52 71 24 - Télécopie : 04 91 52 93 73 - Messagerie : atoutsci@atout-org.com