

M/S : médecine sciences



Pharmacologie des agonistes de PPAR α et PPAR γ et des activateurs PPAR α/γ mixtes en développement clinique Pharmacology of PPAR α , PPAR γ and dual PPAR α/γ agonists in clinical development

Daniel Duran-Sandoval, Anne-Claire Thomas, Bernard Bailleul, Jean-Charles Fruchart et Bart Staels

Volume 19, numéro 8-9, août–septembre 2003

Diabète

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/007111ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Duran-Sandoval, D., Thomas, A.-C., Bailleul, B., Fruchart, J.-C. & Staels, B. (2003). Pharmacologie des agonistes de PPAR α et PPAR γ et des activateurs PPAR α/γ mixtes en développement clinique. *M/S : médecine sciences*, 19(8-9), 819–825.

Résumé de l'article

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont devenues l'une des causes majeures de mortalité dans les sociétés occidentales. De nombreux facteurs de risque sont associés à ces maladies, parmi lesquelles le diabète, l'obésité, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies et l'hypertension. La prise en charge de ces maladies est devenue un enjeu majeur de santé publique, qui a donné lieu au développement d'un arsenal thérapeutique destiné à lutter contre ces anomalies. Les fibrates permettent de corriger efficacement les dyslipidémies et diminuent le risque d'accidents cardiovasculaires. Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones agissent efficacement sur le diabète en augmentant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la glycémie. Ces deux familles de médicaments agissent au niveau moléculaire en activant les récepteurs nucléaires *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR), qui jouent un rôle central dans la régulation du métabolisme lipidique et le contrôle de la glycémie. Dans cet article, nous aborderons le mode d'action des fibrates et des TZD et présenterons les nouvelles molécules en développement ayant pour cible pharmacologique les PPAR.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

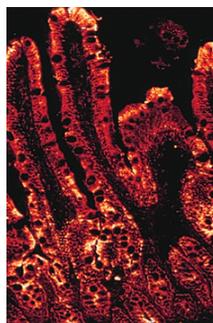
<https://www.erudit.org/fr/>

> Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont devenues l'une des causes majeures de mortalité dans les sociétés occidentales. De nombreux facteurs de risque sont associés à ces maladies, parmi lesquelles le diabète, l'obésité, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies et l'hypertension. La prise en charge de ces maladies est devenue un enjeu majeur de santé publique, qui a donné lieu au développement d'un arsenal thérapeutique destiné à lutter contre ces anomalies. Les fibrates permettent de corriger efficacement les dyslipidémies et diminuent le risque d'accidents cardiovasculaires. Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones agissent efficacement sur le diabète en augmentant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la glycémie. Ces deux familles de médicaments agissent au niveau moléculaire en activant les récepteurs nucléaires *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR), qui jouent un rôle central dans la régulation du métabolisme lipidique et le contrôle de la glycémie. Dans cet article, nous aborderons le mode d'action des fibrates et des TZD et présenterons les nouvelles molécules en développement ayant pour cible pharmacologique les PPAR. <

Le diabète de type 2 est caractérisé par une hyperglycémie due à une résistance à l'insuline et à une insuffisance pancréatique [1]. Le syndrome de résistance à l'insuline, ou syndrome métabolique, qui précède l'établissement du diabète de type 2, est généralement associé à une dyslipidémie caractérisée par des concentrations plasmatiques élevées de triglycérides et particules de LDL (*low density lipoprotein*) petites et denses, et par des concentrations abaissées en cholestérol-HDL (*high density lipoprotein*) [2]. Ce profil est associé à un risque élevé de maladie cardiovasculaire (MCV) chez ces patients [1]. La prise en charge phar-

Pharmacologie des agonistes de PPAR α et PPAR γ et des activateurs PPAR α/γ mixtes en développement clinique

Daniel Duran-Sandoval, Anne-Claire Thomas, Bernard Bailleul, Jean-Charles Fruchart, Bart Staels



macologique est un moyen de contrôler le développement des complications diabétiques. Ainsi, les fibrates et les TZD améliorent la dyslipidémie et la sensibilité à l'insuline, permettant de réduire efficacement le risque de MCV.

Les fibrates et les TZD sont des ligands synthétiques des récepteurs nucléaires *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR). Trois isotopes de PPAR ont été décrits: α , $\delta(\beta)$ et γ . Une fois activés par leurs ligands, les PPAR forment des hétérodimères avec le récepteur nucléaire RXR (*9-cis retinoic acid receptor*) et modulent la transcription après s'être fixés sur des séquences spécifiques PPRE (*peroxisome proliferator response elements*) localisées dans les régions régulatrices de leurs gènes cibles. Ainsi, l'activation des PPAR peut contrôler l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et du glucose [3, 4].

La possibilité de corriger les anomalies métaboliques du diabète en activant les PPAR a conduit à un grand effort de recherche sur leurs agonistes. Cette revue analysera

Inserm U.545,
Département d'athérosclérose,
Institut Pasteur de Lille,
1, rue du Professeur Calmette,
59019 Lille, France
et Faculté de pharmacie,
Université de Lille 2,
59006 Lille, France.
bart.staels@pasteur-lille.fr

les aspects généraux du mécanisme d'action des agonistes de PPAR α et PPAR γ en clinique et leur utilisation vis-à-vis des complications diabétiques. Enfin, les avancées réalisées en termes de nouveaux agonistes mixtes PPAR α/γ et leur utilité potentielle pour le traitement du diabète seront présentées.

Agonistes PPAR α

Les fibrates tels que le fénofibrate ou le gemfibrozil sont utilisés cliniquement comme hypolipémiants. Ils ont été identifiés comme des ligands de PPAR α . Ainsi, chez l'homme, l'activation de PPAR α par les fibrates se traduit par une diminution des concentrations plasmatiques de triglycérides (TG) et une augmentation des niveaux de cholestérol-HDL.

La baisse des concentrations plasmatiques des triglycérides provient de la mise en œuvre de différents mécanismes. D'une part, la lipolyse des VLDL (*very low density lipoprotein*) est stimulée: en effet, la transcription de la LPL (lipoprotéine lipase) est augmentée, tandis que l'expression de l'apolipoprotéine C-III (apoC-III) est diminuée. D'autre part, la capture des acides gras (AG) par la cellule et leur catabolisme intracellulaire sont stimulés: en effet, l'expression de FATP1 (*fatty acid transport protein 1*) et FAT/CD36 (*fatty acid translocase*), mais également de l'ACS (acyl-CoA synthétase) et de la CPT-I (carnitine palmitoyl acyl transférase-I) est augmentée. Ces effets entraînent une moindre disponibilité des AG pour la synthèse des TG et, par conséquent, des lipoprotéines riches en triglycérides [4]. Récemment, il a été démontré que l'activation de PPAR α augmente l'expression de l'apoA-V [5], ce qui suggère un nouveau mécanisme par lequel PPAR α abaisse la concentration des TG.

L'activation de PPAR α est associée à une augmentation de la concentration du cholestérol-HDL due à l'augmentation de l'expression de l'apoA-I et de l'apoA-II, les principales apolipoprotéines présentes dans les HDL. Parallèlement, l'activation de PPAR α entraîne une augmentation de l'expression des transporteurs ABCA-1 (*ATP-binding cassette transporter A-1*) et SR-BI/CLA-1 (*scavenger receptor-BI*) dans les macrophages [6, 7], un processus qui permet l'efflux de l'excès de cholestérol vers les HDL et son retour au foie *via* le « transport inverse du cholestérol ».

De nombreuses études suggèrent que le traitement par les fibrates réduit les facteurs de risque cardiovasculaire associés aux dyslipidémies chez le patient diabétique. L'étude VA-HIT (*veterans affairs-high density lipoprotein cholesterol intervention trial*), dans laquelle 25% des patients analysés sont diabétiques, montre

une diminution du risque de MCV liée à une augmentation de cholestérol-HDL et une diminution des TG [8]. De plus, l'étude DAIS (*diabetes atherosclerosis intervention study*) a montré que le fénofibrate réduit la progression de l'athérosclérose des artères coronaires, ce qui peut être expliqué partiellement par la correction de la dyslipidémie diabétique [9]. Ces résultats, ainsi que ceux d'autres études [10, 11], suggèrent que les fibrates constituent un traitement efficace permettant de réduire le risque de MCV associé à la dyslipidémie diabétique. De plus, des études en cours, telles que le *fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) trial*, devraient permettre d'évaluer l'effet réel des fibrates sur le risque de MCV et la mortalité dans le diabète de type 2.

Agonistes PPAR γ

Les TZD (la pioglitazone et la rosiglitazone) sont une classe de médicaments antidiabétiques oraux réduisant l'hyperglycémie et améliorant le profil lipidique chez les patients diabétiques de type 2. Un certain nombre d'arguments suggèrent que l'effet antidiabétique des TZD s'exerce *via* PPAR γ . D'une part, il existe une excellente corrélation entre les capacités de liaison de PPAR γ à son ligand *in vitro* et son effet hypoglycémiant *in vivo*. D'autre part, des mutations dans le gène de PPAR γ ont été associées au développement de la résistance à l'insuline et du diabète [12].

PPAR γ est exprimé pendant la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes. Ainsi, l'activation de PPAR γ par les TZD induit l'expression des gènes tels que LPL, FATP, CD36 et ACS, ce qui entraîne la lipolyse des TG plasmatiques et leur stockage dans les adipocytes [3, 13]. Par ailleurs, les TZD induisent l'expression de la glycéril-kinase (GyK) adipocytaire, qui stimulerait l'incorporation du glycéril dans les triglycérides et réduirait la sécrétion d'acides gras libres par les adipocytes [14]. Ces mécanismes contribueraient à réduire la quantité d'acides gras et de TG circulants.

Plusieurs études montrent que les TZD induisent une redistribution des graisses du compartiment viscéral vers le compartiment sous-cutané, ce qui est associé à une diminution de la concentration circulante d'AG libres [13]. De plus, les adipocytes produits en réponse aux TZD sont plus petits, et donc plus sensibles à l'action de l'insuline [15].

Selon le modèle de *lipid stealing*, le développement de l'insulinorésistance est lié à une mauvaise répartition des acides gras entre le tissu adipeux et les tissus périphériques tels que le foie et le muscle, où ils s'accumulent. La diminution de la libération d'AG libres améliore l'utilisa-

tion du glucose par les muscles (cycle glucose-acide gras), ce qui expliquerait l'effet hypoglycémiant des TZD. Une augmentation de la concentration de TNF α (*tumor necrosis factor α*) et d'IL-6 (interleukine 6) circulante a été associée à la résistance à l'insuline [13, 16], mettant en évidence l'effet de certaines cytokines dans le développement de l'insulinorésistance. Il a été proposé que le TNF α inhibe la transduction du message induit par l'insuline, par l'intermédiaire d'un mécanisme impliquant une diminution de l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et une augmentation de la phosphorylation d'IRS (*insulin receptor substrate*) dans le tissu adipeux. De plus, le TNF α augmente la production des AG libres ainsi que l'expression de la leptine dans le tissu adipeux, ce qui peut également avoir un rôle indirect dans le développement de la résistance à l'insuline des muscles et du foie [13]. L'adiponectine est une protéine fortement exprimée dans le tissu adipeux. Elle augmente l'oxydation des

acides gras dans le muscle squelettique et diminue la production de glucose par le foie, ce qui entraîne une diminution de la concentration d'AG libres circulants, des triglycérides et du glucose, tous ces effets pouvant entraîner une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution de l'athérosclérose. De plus, l'adiponectine abaisse la synthèse des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et inhibe la réponse inflammatoire [17]. Les niveaux sériques d'adiponectine sont diminués chez des patients obèses ou atteints du diabète de type 2 (voir l'article de C. Lacquemant *et al.*, p. 809 de ce numéro). Selon une étude récente [18], l'administration de rosiglitazone aux patients atteints d'un diabète type 2 entraînerait une augmentation de la concentration plasmatique d'adiponectine. Étant donné les effets anti-inflammatoires et anti-athérosclérotiques de l'adiponectine, le rôle des TZD sur l'expression de l'adiponectine pourrait contribuer aux effets bénéfiques de PPAR γ sur l'inflammation et l'athérogenèse [17].

Les TZD, par le biais de leur activation de PPAR γ , induisent l'expression des transporteurs ABCA-1 et SR-BI, ainsi que de l'apoE, dans le macrophage, ce qui pourrait avoir des effets bénéfiques face au développement de la lésion athérosclérotique chez l'homme [4].

Perspectives thérapeutiques

Modulateurs sélectifs de PPAR (SPPARM)

Parmi les TZD, toutes connues pour être des agonistes de PPAR γ , il a été décrit des molécules agissant comme agonistes sélectifs de PPAR γ [19]. Ainsi, il existe une catégorie de gènes communs aux TZD, régulés de manière identique par chaque TZD, et une catégorie de gènes régulés différemment par certaines TZD. Comment expliquer l'absence d'effet d'une TZD sur un gène donné, alors que son expression est modifiée par une autre TZD agissant pourtant sur le même récepteur nucléaire ? On sait que chaque TZD a une affinité différente pour le site de liaison aux ligands sur PPAR γ , ce qui peut entraîner une conformation tridimensionnelle du complexe PPAR γ -TZD variable selon chaque molécule. Ces différentes conformations peuvent aboutir au recrutement de cofacteurs distincts

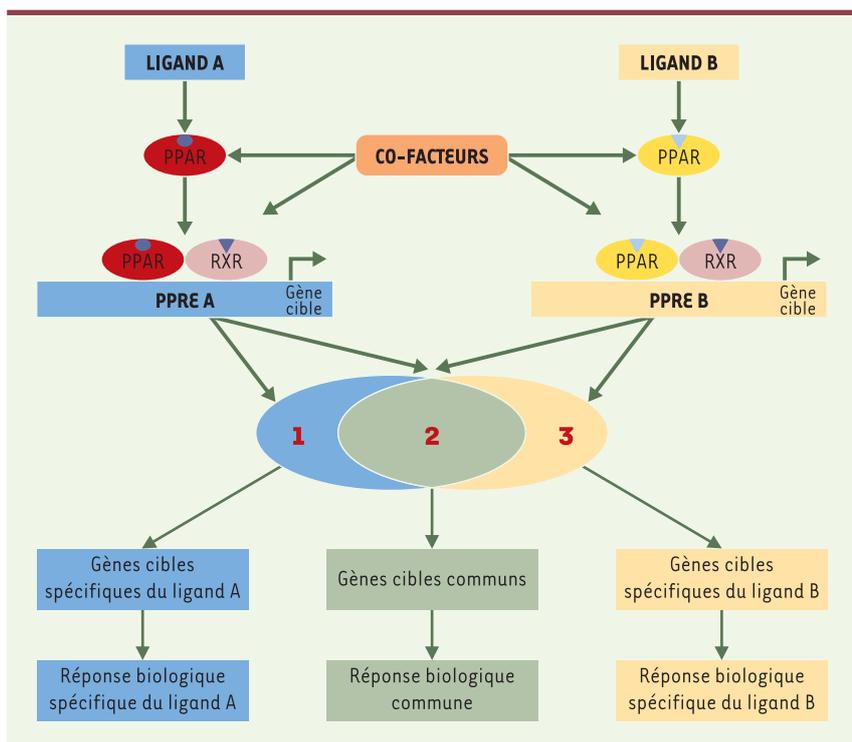


Figure 1. Modulateurs sélectifs de PPAR (selective PPAR modulator ou SPPARM). Chaque agoniste de PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), ligand A ou ligand B, peut entraîner une conformation tridimensionnelle différente du complexe PPAR-ligand. Ces conformations différentes, après liaison des hétérodimères avec le récepteur nucléaire RXR (*9-cis retinoic acid receptor*) et fixation sur des séquences spécifiques PPRE (*peroxisome proliferator response elements*), peuvent amener à un recrutement de cofacteurs différents et, par conséquent, entraîner une régulation transcriptionnelle particulière pour chaque complexe. Ainsi, les différents ligands peuvent, via un même récepteur nucléaire, induire des réponses biologiques communes, mais aussi des réponses biologiques qui leur sont spécifiques.

et, par conséquent, entraîner une régulation transcriptionnelle particulière pour chaque complexe. Ainsi, divers ligands peuvent, *via* un même récepteur nucléaire, induire des réponses biologiques différentes (Figure 1). Ce phénomène est à la base du concept de modulateur sélectif de PPAR, ou SPPARM (*selective PPAR modulator*) [20]. Les SPPARM de PPAR γ ont pour objectif de dissocier l'effet sur la différenciation adipocytaire de l'effet sur le métabolisme de glucose. Ainsi, le LG100641 est un ligand de PPAR γ capable de contrecarrer l'effet des TZD sur la différenciation adipocytaire, mais capable parallèlement d'augmenter la capture du glucose par ces cellules [21].

Antagonistes de PPAR γ

Par ailleurs, des antagonistes de PPAR γ ont été développés. Le GW0072 est une molécule appartenant à la famille des TZD capable d'inhiber la différenciation adipocytaire [22]. Récemment, une nouvelle classe d'antagonistes spécifiques de PPAR γ , n'appartenant pas à la famille des TZD, a été décrite : SR-202 est un dérivé de l'acide para-chlorobenzoylique qui contrecarre l'effet transcriptionnel de PPAR γ induit par des TZD et inhibe la différenciation adipocytaire induite par les TZD ou les mélanges hormonaux des cultures cellulaires 3T3-L1 [23]. Peu d'essais ont été réalisés *in vivo* avec ces composés. Toutefois, le traitement par SR-202 prévient l'insulino-résistance induite par un régime hyperlipidique et améliore le profil lipidique chez la souris. De plus, il diminue l'adiposité de souris sauvages ayant un régime normal ou hyperlipidique [23]. On constate également, chez les souris traitées par le SR-202, des concentrations d'adipokines, leptine et TNF α diminuées, ce qui est cohérent avec la diminution de taille des adipocytes [23]. Ce phénomène pourrait participer à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Co-agonistes PPAR α/γ

Étant donné que les effets des TZD sur le profil cardiovasculaire, et notamment sur le profil lipidique du patient diabétique sont insuffisants, l'activation conjointe de PPAR α et de PPAR γ pourrait permettre d'obtenir des effets complémentaires et synergiques, concernant à la fois l'amélioration du métabolisme des lipides et celle de la sensibilité à l'insuline et de l'utilisation du glucose. De plus, l'activation conjointe de PPAR α et PPAR γ pourrait limiter les effets secondaires liés au traitement par les TZD actuellement utilisées. C'est ainsi qu'une nouvelle famille de molécules, les co-agonistes PPAR α/γ , a été développée (Figure 2; Tableau 1).

Dans des modèles animaux de résistance à l'insuline, on constate que des co-agonistes PPAR α/γ diminuent les concentrations de triglycérides circulants [24], effet également observé chez des souris transgéniques pour l'Apo A-I humaine [25]. Ce phénomène peut être associé à l'augmentation de l'activité de la LPL adipocytaire [26], ainsi qu'à l'augmentation de la β -oxydation et à la diminution de la lipogenèse hépatique [27]. Par ailleurs, les co-agonistes PPAR α/γ augmentent la concentration en HDL plasmatique [25], par un mécanisme probablement associé à une augmentation de la synthèse de l'apoA-I et à une augmentation de l'activité LCAT (*lécithine : cholestérol-acyltransférase*).

Les effets des co-agonistes PPAR α/γ sur la glycémie et la sensibilité à l'insuline sont comparables à ceux des TZD. Dans des modèles d'insulinorésistance, les co-agonistes PPAR α/γ diminuent la concentration en glucose plasmatique [24, 28], phénomène associé à une augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline [25, 29] et à une diminution de l'activité des enzymes de la néoglucogenèse [29]. Les co-agonistes PPAR α/γ ne modifient pas la sécrétion d'insuline, même s'ils pré-

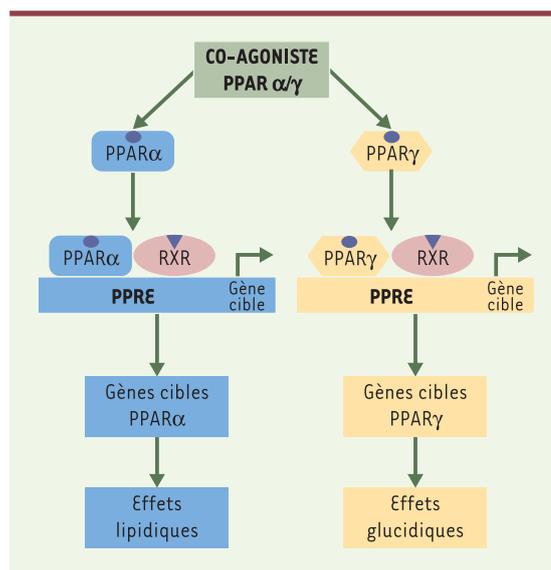


Figure 2. Co-agonistes PPAR α/γ . Les effets liés à l'activation des PPAR peuvent être complémentaires et synergiques. Ainsi, une nouvelle famille de molécules capables d'activer parallèlement PPAR α et PPAR γ a été développée. Elle peut entraîner à la fois des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides, *via* l'activation de PPAR α , et aboutir à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'utilisation du glucose, *via* l'activation de PPAR γ .

Nom	Classe chimique	Essais cliniques	Pharmacologie	Indication thérapeutique	Ec50 (µm) pour PPAR			
					Murin		Humain	
					α	γ	α	γ
Pioglitazone	TZD	Sur le marché	PPARγ	Diabète de type 2	-	0,55	6,68	0,58
Rosiglitazone	TZD	Sur le marché	PPARγ	Diabète de type 2	-	0,076	4,10	0,043
Ragaglitazar NNC-610029 DRF 2725	Dérivé de l'acide propanoïque	Recherches arrêtées en phase III	PPARα/γ	Diabète de type 2	-	-	3,21	0,57
GW-409544	Dérivé de la tyrosine	Phase III	PPARα/γ	Diabète de type 2	-	-	0,002	0,0003
Tesaglitazar AZ-242 AR-H039242	Dérivé de l'acide propanoïque	Phase III	PPARα/γ	Diabète de type 2	32	0,25	9,44	1,82
KRP-297	TZD	Phase III	PPARα/γ	Diabète de type 2	10	0,14	0,85	0,083
LY-465608	Non-TZD	Préclinique	PPARα/γ	Diabète de type 2	0,003	-	0,150	0,882
NC-2100	TZD	Préclinique	PPARα/γ	Diabète de type 2	40	30	-	-
Farglitazar GI-262570	Dérivé de la tyrosine	Arrêté	PPARα/γ	Diabète de type 2	-	-	0,4	0,0003
GW-1929	Dérivé de la tyrosine	Arrêté	PPARγ	Athérosclérose	-	0,013	-	0,62
Troglitazone	TZD	Retiré du marché	PPARγ	Diabète de type 2	-	0,78	-	0,55

* TZD: thiazolidinediones; PPAR: *peroxisome proliferator-activated receptors*

Tableau I. Ligands de PPARγ et co-agonistes PPARα/γ en développement.

viennent la réduction du contenu insulinaire des îlots pancréatiques observée dans le diabète [28]. L'augmentation de la sensibilité à l'insuline par les co-agonistes PPARα/γ chez le rongeur serait plutôt la conséquence de la diminution des concentrations en acides gras circulants.

Le traitement avec des co-agonistes PPARα/γ peut entraîner une diminution de la masse adipocytaire viscérale [29]. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'absence de développement de la masse adipeuse viscérale chez l'animal traité par les co-agonistes PPARα/γ, alors même qu'ils activent PPARγ dont le rôle dans la différenciation adipocytaire a été établi. Une possibilité pourrait impliquer l'augmentation de l'oxydation des acides gras *via* PPARα [30]. Une autre peut impliquer un déficit d'adipogenèse *de novo*; cette hypothèse semble moins probable car des études réalisées chez des animaux traités avec des agonistes PPARγ ou co-agonistes PPARα/γ montrent un effet équivalent sur l'adipogenèse [29]. Cependant, tout cela reste à confirmer.

Conclusions

Les effets bénéfiques des agonistes de PPARα et PPARγ sont maintenant bien connus. Cependant, afin d'améliorer encore le profil pharmacologique, une nouvelle génération de molécules a été développée. Ainsi, les SPPARM pourraient dissocier les effets de PPARγ en diminuant l'adipogenèse, mais en conservant les effets hypoglycémisants. Par ailleurs, les co-agonistes PPARα/γ combinent les effets hypolipémiants et hypoglycémisants observés séparément avec des agonistes PPARα et PPARγ. Même si les résultats observés jusqu'à présent sont préliminaires, les études actuellement en cours devraient permettre d'évaluer le bénéfice réel de ces nouvelles familles de molécules dans le traitement du diabète. ♦

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier particulièrement Karsten Wassermann pour sa collaboration à la rédaction de cet article.

SUMMARY

Pharmacology of PPAR α , PPAR γ and dual PPAR α/γ agonists in clinical development

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of mortality in the western societies. Several risk factors predispose to CVD including diabetes, obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. Various pharmacological therapies have been developed to control the risk factors associated to CVD. Fibrates are able to correct dyslipidemia, therefore decreasing CVD risk. Thiazolidinediones (TZD) or glitazones by increasing insulin sensitivity decrease plasma glucose levels in diabetic patients. Both fibrates and TZD activate the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), a family of nuclear receptors that play a central role in the control of lipid and glucose metabolism. In this review, we will discuss the mode of action of fibrates and TZD and we will present an overview on PPAR ligands under development. \diamond

RÉFÉRENCES

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
2. Haffner SM. Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J Cardiol* 2002; 90: 55i-61i.
3. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-35.
4. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-26.
5. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to PPAR alpha activators. *J Biol Chem* 2003; 278: 17982-5.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. DAIS-group. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the diabetes atherosclerosis intervention study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-10.
10. BIP group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-7.
11. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 1779-85.
12. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880-3.
13. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 137-45.
14. Guan HP, Li Y, Jensen MV, Newgard CB, Stepan CM, Lazar MA. A futile metabolic cycle activated in adipocytes by antidiabetic agents. *Nat Med* 2002; 8: 1122-8.
15. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000; 106: 1305-7.
16. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1042-7.
17. Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 241-5.
18. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-80.
19. Camp HS, Li O, Wise SC, et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by troglitazone and rosiglitazone. *Diabetes* 2000; 49: 539-47.
20. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 2000; 106: 467-72.
21. Mukherjee R, Hoener PA, Jow L, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) modulator blocks adipocyte differentiation but stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 1425-33.

22. Oberfield JL, Collins JL, Holmes CP, *et al.* A peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6102-6.
23. Rieusset J, Touri F, Michalik L, *et al.* A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2628-44.
24. Lohray BB, Lohray VB, Bajji AC, *et al.* (-)-3-[4-[2-(Phenoxazin-10-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid [(-)-DRF 2725]: a dual PPAR agonist with potent antihyperglycemic and lipid modulating activity. *J Med Chem* 2001; 44: 2675-8.
25. Etgen GJ, Oldham BA, Johnson WT, *et al.* A tailored therapy for the metabolic syndrome: the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist LY465608 ameliorates insulin resistance and diabetic hyperglycemia while improving cardiovascular risk factors in preclinical models. *Diabetes* 2002; 51: 1083-7.
26. Vikramadithyan RK, Hiriyani J, Gershon C, Rajagopalan R, Chahrabarti R. *Biochemical effects of the dual PPARalpha and gamma agonist ragaglitazar on glucose and lipid metabolism.* San Francisco: American Diabetes Association, 2002: abstract 584-P.
27. Ide T, Nakazawa T, Mochizuki T, Murakami K. Tissue-specific actions of antidiabetic thiazolidinediones on the reduced fatty acid oxidation in skeletal muscle and liver of Zucker diabetic fatty rats. *Metabolism* 2000; 49: 521-5.
28. Shibata T, Takeuchi S, Yokota S, Kakimoto K, Yonemori F, Wakitani K. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma agonist, JTT-501, on diabetic complications in Zucker diabetic fatty rats. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 495-504.
29. Ye JM, Iglesias MA, Watson DG, *et al.* PPARalpha/gamma ragaglitazar eliminates fatty liver and enhances insulin action in fat-fed rats in the absence of hepatomegaly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E531-40.
30. Murakami K, Tobe K, Ide T, *et al.* A novel insulin sensitizer acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) and PPAR-gamma: effect of PPAR-alpha activation on abnormal lipid metabolism in liver of Zucker fatty rats. *Diabetes* 1998; 47: 1841-7.

TIRÉS À PART

D. Duran-Sandoval

