

Traitement du diabète de type 2 : pourquoi les glitazars n'ont-ils pas été introduits sur le marché ?

Type 2 diabetes treatment: Why the glitazars development has been stopped?

S. Skalli ¹, M. Baudrant ¹, S. Halimi ²
¹Département de pharmacie, CHU, Grenoble.
²Département d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, CHU, Grenoble.

Résumé

Le traitement du diabète de type 2, comme le syndrome métabolique en amont, maladie épidémique, est sans cesse en quête de nouveaux traitements. Les glitazars, doubles agonistes des PPAR α et γ par leur impact sur le profil lipidique athérogène (VLDL-triglycérides élevés, HDL-cholestérol bas), sur la glycémie, et sur les cellules endothéliales vasculaires, offraient une voie d'avenir logique et très prometteuse. Au moins 13 composés ont été mis au point et testés chez l'animal, mais deux seulement ont atteint le stade des études menées chez l'homme. Le tesaglitazar et la muraglitazar, les plus prometteurs, ont finalement vu leur développement interrompu pour des raisons diverses, effets indésirables rénaux pour le premier et sur-risque cardiovasculaire pour le second. D'une manière générale les deux molécules semblaient entraîner au moins autant d'effet de rétention hydrique et d'insuffisance cardiaque que les glitazones. Cet article reprend dans le détail les qualités potentielles et les raisons de la non-introduction sur le marché de cette classe thérapeutique originale.

Mots-clés : Diabète de type 2 – lipides – traitement – glitazars – glitazones – fibrates – sécurité d'emploi.

Summary

Since type 2 diabetes (T2DM) and metabolic syndrome (MS) are epidemic diseases, they require constant research for treating both dysglycemia and the high cardiovascular risk related to their specific lipid profile. This has stimulated a quest for novel approaches. The PPAR α/γ dual agonists, so called "glitazars", have represented a very promising new therapeutic class. At least 13 compounds have been developed and studied in animal models. Only two of them, tesaglitazar and muraglitazar, reached the clinical step of phase 2 and 3 human trials, in monotherapy and in association with the previous oral antidiabetic drugs. Although glitazars, acting as dual PPAR α/γ agonists, are more potent compounds than selective PPAR agonists in correcting both lipid and glucose homeostasis in T2DM and MS, recent data from clinical trials have revealed important limitations owing to safety issues, increased serum creatinine (tesaglitazar) and increased cardiovascular events (muraglitazar) and at least the same incidence of fluid retention and congestive heart failure than selective PPAR γ . This article describes the rationale of their development and their drawbacks which led to discontinuation of their clinical development.

Key-words: Type 2 diabetes – lipids – treatment – glitazars – glitazones – fibrates – safety.

Correspondance :

Saadia Skalli
Département de pharmacie
CHU de Grenoble
38043 Grenoble cedex
sskali@chu-grenoble.fr

© 2009 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

Initialement annoncés comme une nouvelle famille d'antidiabétiques très prometteuse, les glitazars ont été peu à peu abandonnés du fait de l'accumulation de résultats d'essais cliniques non probants.

Rationnel pour le développement de doubles agonistes PPAR α/γ

Les glitazars sont des agonistes mixtes des récepteurs nucléaires PPAR alpha (PPAR α) et gamma (PPAR γ) (*Peroxisome proliferator-activated receptors*). Ces récepteurs sont des facteurs de transcription qui interviennent dans la régulation de gènes cibles, gènes impliqués principalement dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines (*figure 1*). Cette modulation est sélective d'où le concept de SPPARs (*Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Modulator* [SPPAR α M]) et SPPAR γ (SPPAR γ M).

Les récepteurs PPAR α agissent comme des *sensors* moléculaires des acides gras. Ils sont activés par les acides gras polyinsaturés (ligands naturels) et les fibrates (ligands pharmacologiques). Ils sont exprimés de façon majoritaire au niveau des tissus à haut niveau d'oxydation d'acides gras, tels que le foie, les reins, le cœur, ainsi qu'au niveau des cellules musculaires lisses et endothéliales des vaisseaux. Leur activation engendre la stimulation de la voie du transport inverse du cholestérol qui favorise l'efflux de celui-ci vers le foie, l'augmentation de la synthèse du HDL-cholestérol (modulation de gènes des apolipoprotéines [apo] des HDL, apoA1 et apoA2) et le catabolisme des particules riches en triglycérides (VLDL) (*figure 2*). On attribue de plus aux agonistes des PPAR α des effets anti-inflammatoires vasculaires et sur l'athérogenèse via une réduction de l'expression du facteur de transcription nucléaire NF- κ B (*Nuclear factor κ B*). On leur attribue également un effet favorable sur la fonction cellulaire endocrine β pancréatique [2].

Les récepteurs PPAR γ jouent quant à eux un rôle primordial dans les métabolismes

lipidiques et glucidiques et la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, notamment du tissu adipocytaire. Ils sont exprimés dans le tissu adipeux, mais également dans les cellules immunes/inflammatoires (c'est-à-dire monocytes, macrophages), les cellules musculaires lisses artérielles, la muqueuse du côlon et du cæcum et le placenta. Leur expression est plus restreinte dans le muscle squelettique et le foie. Les PPAR γ favorisent la différenciation des pré-adipocytes, stimulant le stockage des acides gras dans les adipocytes, ils abaissent les taux circulants des acides gras libres et améliorent la sensibilité à l'insuline et l'homéostasie glucidique. Les thiazolidinediones (ou glitazones) sont des agonistes de synthèse des récepteurs PPAR γ sélectifs, ce qui leur confère une activité antidiabétique [1, 2]. Les PPAR γ ont aussi un effet sur des hormones, cytokines et protéines impliquées

dans l'insulinorésistance. Ils réduisent l'expression de la résistine et du TNF- α (*Tumor necrosis factor α*) et accroissent celle de l'adiponectine. Les effets de ces récepteurs PPAR semblent complémentaires (*figure 2*). De plus, l'administration d'agonistes PPAR α pourrait réduire la prise de poids enregistrée sous agoniste PPAR γ [2], effet indésirable clinique bien connu de cette classe d'antidiabétiques. La pioglitazone, un agoniste PPAR γ , possède toutefois une faible activité agoniste PPAR α qui expliquerait son activité plus marquée sur les lipides circulants, mais un tel effet n'est pas toujours admis [3].

L'originalité des glitazars réside dans une dualité d'action agoniste de synthèse PPAR α et PPAR γ , leur conférant, en principe, des propriétés *fibrates-like* (comme le fénofibrate ou le gemfibrozil) et *glitazones-like*. Ces propriétés pharmacologiques les ont positionnés

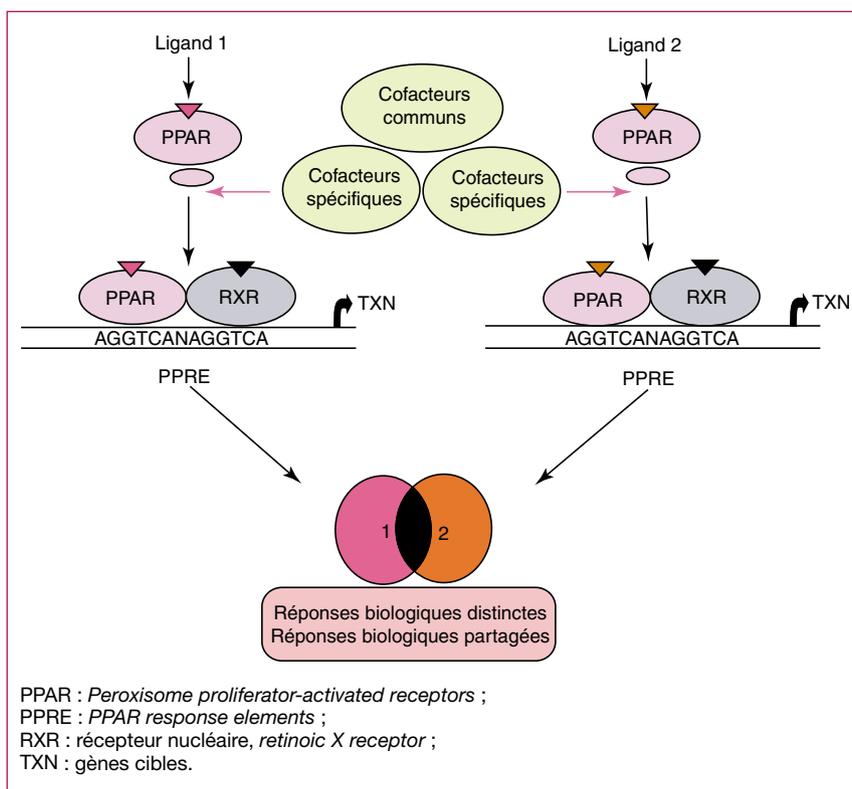


Figure 1 : Des ligands distincts, ou SPPARs (*Selective PPAR modulators*), interagissent avec les récepteurs PPAR induisant des changements de conformation ligand-spécifiques. Il en résulte, que ces ligands, en plus de co-facteurs communs induisant le recrutement de co-facteurs spécifiques, aboutissent à des régulations de gènes spécifiques de ces ligands. À travers ce concept de SPPARM, le développement de composés sélectifs dépourvus d'effets indésirables et possédant les profils pharmacologiques désirés, semblait possible [d'après la réf. 2].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3275266>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3275266>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)