

Perspectives dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2 pour les 10 prochaines années

Prospects in the pharmacotherapy of type 2 diabetes for the next 10 years

A.-J. Scheen

Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Liège, Belgique.

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe faisant intervenir plusieurs processus physiopathologiques. Aucun des médicaments actuellement disponibles ne cible l'ensemble des anomalies sous-jacentes, de telle sorte que des combinaisons thérapeutiques sont le plus souvent nécessaires. Malgré tout, de nombreux patients présentent un DT2 mal contrôlé, ce qui les expose à diverses complications, notamment vasculaires. De nouveaux médicaments sont actuellement développés par l'industrie pharmaceutique, en phases préclinique ou déjà clinique. Certains appartiennent à des classes déjà connues et devraient être commercialisés dans un avenir plus ou moins proche. D'autres combinent plusieurs approches potentiellement complémentaires, en associations fixes, ou en recourant à des molécules originales dotées d'une activité double, voire triple. Si de nouveaux insulinosécrétagogues sont testés, un intérêt croissant est porté sur le glucagon. Cet article décrit les nouveautés à différents stades de développement : nouvelle formulation galénique de la metformine, agonistes des récepteurs PPAR (pour *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*), agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), co-agonistes des récepteurs GLP-1/GIP (pour *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*)/glucagon, inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 et de type 1 (SGLT2/SGLT1), nouveaux insulinosécrétagogues, antagonistes des récepteurs du glucagon, agents anti-obésité, médicaments anti-inflammatoires innovants. Si ces nouveaux médicaments antidiabétiques arrivent sur le marché dans les 10 prochaines années, ils devront montrer une plus-value par rapport aux médicaments déjà disponibles, s'insérer au mieux dans les algorithmes décisionnels, et avoir un prix acceptable pour un remboursement.

Mots-clés : Antidiabétiques oraux – combinaison thérapeutique – diabète de type 2 – futur – glucagon – insulinosécrétagogue – inhibiteur des SGLT – agoniste des récepteurs du GLP-1.

Summary

Type 2 diabetes (T2D) is a complex disease characterized by different pathophysiological mechanisms. None of the available antidiabetic agents is able to target all the underlying abnormalities so that combined therapies are often mandatory. Despite that, numerous patients remain with a poorly controlled T2D, which exposes them to an increased risk of vascular complications. New glucose-lowering compounds are currently in development by the pharmaceutical industry in preclinical or already clinical phases. Some belong to well-known pharmacological classes and should be commercialized in a rather near future. Other combine different approaches that are potentially complementary, either as fixed-dose combinations or with original molecules that exert double, or even triple, activities. While new insulin secretagogues are investigated, an increasing interest is focusing on glucagon. This review describes novel antidiabetic

Correspondance

André Scheen
Département de médecine
CHU Sart Tilman (B35)
4000 Liège – Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

agents at different phases of development: delayed-release metformin, new PPAR agonists, GLP-1 receptor agonists, co-agonists of GLP-1/GIP/glucagon receptors, SGLT2/SGLT1 inhibitors, new insulin-secreting compounds, antagonists of glucagon receptors, anti-obesity agents, innovative anti-inflammatory compounds. If some of these new antidiabetic medications arrive on the market within the next 10 years, they should demonstrate an added value compared to already available glucose-lowering agents, be at best integrated within the therapeutic algorithms, and have a reasonable prize allowing reimbursement.

Key-words: Antidiabetic medication – combination therapy – GLP-1 receptor agonist – glucagon – insulin secretagogue – SGLT2 inhibitor – type 2 diabetes.

Introduction

- Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est considérablement diversifié au cours de la dernière décennie, ce qui offre de nombreuses solutions pharmacologiques capables d'améliorer le contrôle glycémique et de réduire le risque de survenue de complications. Les mécanismes physiopathologiques impliqués susceptibles d'être corrigés sont divers. Schématiquement, les médicaments peuvent être séparés en agents améliorant la sécrétion d'insuline, réduisant l'insulinorésistance, ou exerçant leur effet de façon indépendante de l'insuline [1-3]. Malgré ces différentes possibilités, force est de constater que de nombreux patients DT2 restent imparfaitement ou mal contrôlés, correspondant à ce que l'on peut appeler une pharmacorésistance [4, 5]. Celle-ci peut s'expliquer par une prescription inadéquate des médicaments disponibles et/ou par un défaut d'adhésion au traitement, mais aussi par des médicaments disponibles insuffisamment performantes.

- Face à ce constat, l'industrie pharmaceutique développe des efforts considérables pour rechercher de nouvelles approches thérapeutiques capables d'améliorer la prise en charge des patients DT2. L'objectif est de garantir un meilleur contrôle glycémique, sans augmenter le risque hypoglycémique et en toute sécurité, et d'offrir une meilleure protection contre les complications micro- et macro-angiopathiques [6-8].

- Cet article a pour objectif de rapporter les progrès attendus au cours des 10

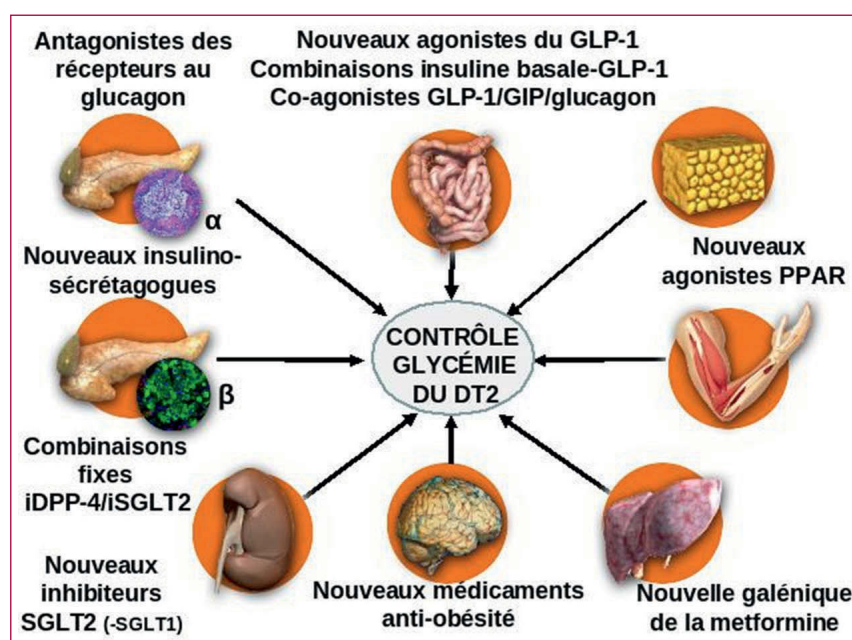
prochaines années dans le traitement pharmacologique du DT2 (figure 1). Nous décrivons brièvement les caractéristiques des molécules actuellement en recherche clinique plus ou moins avancée. Nous avons bien conscience que, certes, plusieurs d'entre elles seront commercialisées dans un avenir relativement proche, mais que d'autres n'iront sans doute pas jusqu'à la mise sur le marché. Les raisons peuvent être diverses, comme une efficacité insuffisante, une sécurité imparfaite, ou encore un coût excessif, dans un environnement

devenu, à vrai dire, de plus en plus compétitif. Par ailleurs, ces éventuels nouveaux médicaments antidiabétiques devront apporter la preuve de leur sécurité cardiovasculaire, comme ont dû le faire les médicaments mis sur le marché depuis 2008 [9].

Nouvelle formulation galénique de la metformine

- La metformine est le premier choix pharmacologique dans le traitement du DT2, ainsi que confirmé dans la prise de position récente de la Société francophone du diabète (SFD) [10]. Elle présente cependant l'inconvénient d'une intolérance digestive chez 10-20 % des patients [11] et de ne pas pouvoir être utilisée en présence d'une insuffisance rénale [12], même si les critères ont été élargis récemment [13].

Une nouvelle formulation galénique a été développée. Elle permet une libération retardée de la metformine au niveau de l'iléon, ce qui entraîne une meilleure réponse du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et une réduction des taux circulants systémiques de la molécule. Pour



GLP-1 : *glucagon-like peptide-1* ; GIP : *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ; SGLT1 : cotransporteurs sodium-glucose de type 1 ; PPAR : *peroxisome proliferator-activated receptors*.

Figure 1. Illustration des différents sites d'action des nouveaux antidiabétiques en cours de développement pour le traitement du diabète de type 2 (DT2).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8723407>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8723407>

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