

Perspectives thérapeutiques dans le diabète de type 2 de l'adulte

RÉSUMÉ : Cet article présente quelques-unes des molécules en cours de développement, dont les résultats d'essais cliniques, qui pourraient modifier l'avenir du traitement du diabète de type 2.

Les plus avancées sont les inhibiteurs de SGLT2, les activateurs de la glucokinase et les inhibiteurs de la 11-B-OHSB de type 1.



→ **E. LARGER,**
C. GONFROY-LEYMARIE,
C. BORIE.

Service de Diabétologie,
Hôtel-Dieu, PARIS.

Le monde du diabète change, de nouvelles options thérapeutiques apparaissent, dont la chirurgie bariatrique et de nouvelles classes médicamenteuses, dont la classe des incrétines et des incrétinomimétiques déjà commercialisée. D'autres thérapeutiques innovantes seront prochainement disponibles, dont les inhibiteurs de SGLT-2, ou sont en cours d'évaluation.

Ces avancées ouvrent des perspectives passionnantes, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont possibles, le futur du traitement du diabète de type 2 peut apparaître brillant. Et pourtant, le constat actuel peut paraître déprimant : à peine 50 % des patients diabétiques de type 2 ont une HbA1c < 7 %, moins d'un tiers < 6,5 % (J.R. Ndong, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2010). Ces données françaises sont similaires à celles d'autres pays européens ou d'Amérique du Nord. Elles soulignent les efforts que nous avons à faire dans la prise en charge.

Cependant, on ne saurait accuser seulement les patients et leurs médecins, l'étude ACCORD a ainsi bien montré les limites des traitements actuels du diabète. C'est pourquoi les avancées sont attendues, espérées, souhaitables. Le sujet paraît très foisonnant : sur la

période 2008-2010, 728 brevets ont été déposés dans le domaine du diabète, par 167 firmes [1]... Tous ces brevets ne déboucheront pas sur des médicaments... mais envisager toutes ces molécules dépasse largement le cadre de cet article qui se focalisera sur quelques molécules.

Le diabète de type 2, une maladie hétérogène et difficile à traiter

Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène et souvent reconnue comme telle car n'étant ni un diabète auto-immun, ni un diabète secondaire. Au-delà de considérations théoriques sur la génétique, l'anatomie pathologique, la physiopathologie des diabètes, la comparaison des registres d'épidémiologie et des "grands essais thérapeutiques" est saisissante : parle-t-on réellement de la même maladie ?

Ainsi, les données des registres scandinaves soulignent que le diabète est une maladie du sujet âgé : l'incidence de la maladie est maximale après 60 ans, et si la prévalence de la maladie a augmenté ces dernières années, et même doublée de 1995 à 2007, c'est essentiellement par augmentation de la taille de la

population arrivant aux âges du diabète (le “baby-boom” d’après la Deuxième Guerre mondiale), mais aussi par diminution de la mortalité, mais assez peu par variation de l’incidence. Ainsi, la prévalence du diabète est maximale à 75 ans chez les hommes (15,5 %) et 85 ans chez les femmes (14,3 %) [2].

On a une autre idée de la maladie aux Etats-Unis où la prévalence du diabète de type 2 est de 23 % après 60 ans, mais aussi 11 % de 40 à 60 ans et 2,6 % avant 20 ans, de sorte que dans la tranche 10-19 ans, parmi les nouveaux cas de diabète, il y a plus de diabète de type 2 que de diabète de type 1 dans certains groupes (*National Diabetes Fact Sheet, 2007. www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf*).

Entre ces deux extrêmes que sont, d’une part le sujet jeune et d’autre part le sujet âgé, se trouve un autre groupe de patients qu’on trouve dans les essais cliniques thérapeutiques publiés dans les grands journaux (étude ACCORD, par exemple) dont l’âge moyen est aux alentours de 50 ans après une dizaine d’années de diabète et dont l’indice de masse corporelle voisin de 31 kg/m² (au passage, il faut souligner que l’IMC des patients de l’UKPDS, une étude de la fin des années 1980 était voisin de 28 kg/m² à un âge moyen de 53 ans au diagnostic, ce qui est peut-être une mesure de l’évolution du surpoids sur ces 20 dernières années). Cette grande hétérogénéité dans les âges et les corpulences au diagnostic suggère une hétérogénéité de physiopathologie et laisse la possibilité de traitements spécifiques adaptés à l’anomalie prédominante dans les différentes formes du diabète de type 2.

Le deuxième point qui mérite d’être souligné tient à la difficulté de soigner le diabète de type 2, comme en témoigne l’UKPDS, qui montre une dérive progressive à la hausse de l’HbA1c pendant la durée de l’étude quelles que soient les associations thérapeutiques employées.

Dans l’étude ACCORD, on a beaucoup discuté de la plurithérapie utilisée dans le groupe de traitement intensif, mais également retrouvée dans le groupe conventionnel : pour une HbA1c à 7,5 % en fin d’étude, 55 % des patients recevaient de l’insuline (77 % dans le groupe intensif), insuline associée dans 85 % des cas à des traitements oraux (1, 2 ou 3 classes associées à l’insuline) [3].

Il apparaît ainsi souhaitable de pouvoir proposer d’autres médicaments, plus actifs, mais aussi de réfléchir au traitement du diabète en différenciant les formes cliniques, selon l’âge au diagnostic, la corpulence...

Les moyens thérapeutiques actuels et leur organisation

La **figure 1** montre les différentes classes thérapeutiques utilisées dans le traitement du diabète et leurs cibles. Ces classes thérapeutiques ayant des cibles

différentes, il paraît logique de les combiner dans le traitement du diabète, et, de fait, toutes les associations thérapeutiques qu’on a pu tester ont un effet additif sur le contrôle des glycémies.

Les voies thérapeutiques, futur proche, futur plus lointain

Il ne sera pas question ici des développements de nouvelles molécules dans des classes thérapeutiques bien caractérisées, plusieurs agonistes de GLP-1 et inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-IV en cours de développement, ou de nouveaux agonistes de l’insuline ou de nouvelles voies galéniques d’administration de l’insuline.

Le **tableau I** présente quelques-unes des cibles pharmacologiques discutées pour le traitement du diabète de type 2. Toutes ne seront pas développées dans la suite de cet article.

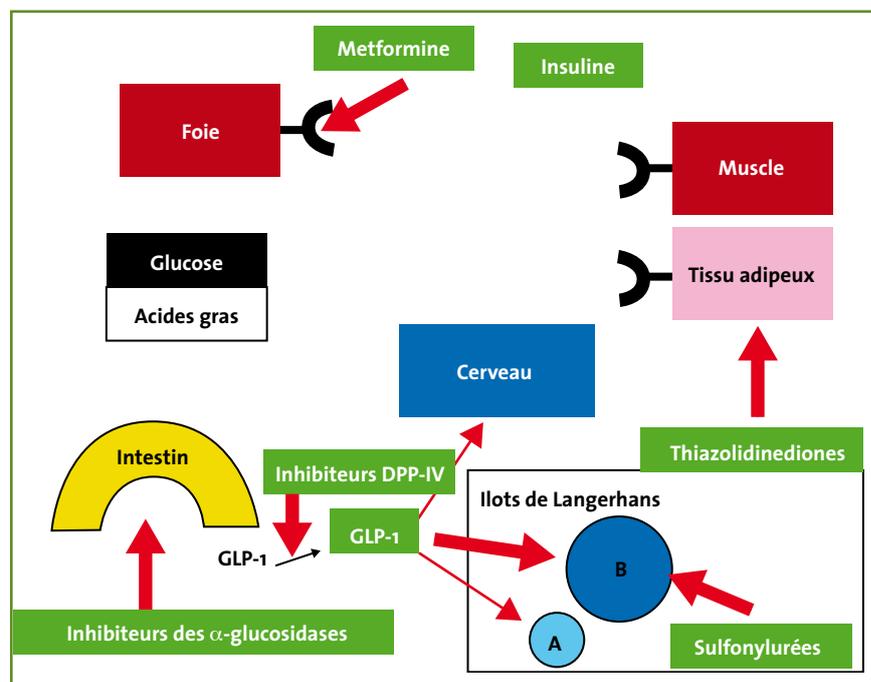


Fig. 1 : Principaux acteurs du diabète de type 2. Les différentes classes médicamenteuses commercialisées sont en vert et leur cible principale est représentée par une flèche rouge. Cette figure fait clairement apparaître la diversité de ces cibles et on comprend ainsi pourquoi toutes les associations médicamenteuses testées ont un effet additif.

- Activateurs de l'adénosine 5' monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) (voir texte).
- Activateurs glucokinase : action sur les cellules β et le foie (voir texte).
- Agonistes du fibroblast growth factor 21 : rôle important dans l'adaptation au jeûne (voir texte).
- Agonistes GPR119 (voir texte).
- Agoniste GPR40 (voir texte).
- Agonistes GPR43.
- Agonistes PPAR alpha et gamma : combinent les effets des agonistes alpha et gamma. Le chef de file de cette classe, le muraglitazar, n'est plus en développement, non plus que plusieurs autres molécules. L'aléglitazar est en cours d'évaluation.
- Agonistes PPARdelta et bêta-delta : miment les effets de l'exercice physique.
- Antagonistes CB1 : effets uniquement périphériques désirés ; adipogénèse, sécrétion d'insuline.
- Antagonistes de l'interleukine 1 : effet anti-inflammatoire.
- Antagonistes du récepteur au glucagon : inhibition de l'effet du glucagon (voir texte).
- Antagonistes du récepteur de la ghréline, ou de l'activation de la ghréline : effet sur la satiété.
- Inhibiteurs de la protéine tyrosine phosphatase B (PTP-1B) : amélioration de la transduction du signal insuline : levée de l'insulino-résistance.
- Inhibiteurs 11-B OHSD-1 : diminution locale de la conversion de cortisone en cortisol (voir texte).
- Inhibiteurs de la néoglucogénèse.
- Inhibiteurs SGLT2 : induisent une glycosurie (voir texte).
- Salsalate et dérivés de l'aspirine : effet anti-inflammatoire.
- Sirtuines : médiateurs des effets bénéfiques de la restriction calorique (voir texte).

TABLEAU 1 : Voies thérapeutiques en cours d'étude pour le traitement du diabète de type 2. Mécanisme sommaire de l'action.

1. Inhibiteurs de SGLT-2

L'inhibition des cotransporteurs sodium-glucose a une longue histoire depuis les dérivés de la phlorizine, largement utilisés en expérimentation animale, mais inacceptables en thérapeutique puisque inhibant aussi la forme intestinale du transporteur, ils sont associés à des événements indésirables majeurs. Le développement récent d'inhibiteurs spécifiques du transporteur du tube contourné proximal rénal a ouvert de nouvelles voies thérapeutiques.

L'effet de ces inhibiteurs est d'abaisser le seuil rénal de glucose, provoquant ainsi une glycosurie de l'ordre de 80 g/24 h chez le sujet sain. A cette glycosurie s'associe une natriurèse significative et donc un effet sur la pression artérielle et le poids. Les effets indésirables sont liés à la glycosurie elle-même (balanite, prurit génital). La dapagliflozine est en phase III de développement, avec un bénéfice sur l'HbA1c de 0,8 % (une différence de 0,5 % par comparaison au placebo) [4].

2. Activateurs de la glucokinase

La glucokinase est une hexokinase restreinte aux cellules β des îlots de Langerhans, au foie et aux cellules neuronales/neuro-endocrines. Dans les îlots, elle joue un rôle clé dans la sécrétion de l'insuline, et le diabète MODY 2 est la démonstration des effets d'une activité réduite de l'enzyme. Dans le foie, elle est impliquée dans le métabolisme du glucose, la synthèse de glycogène, mais aussi dans la synthèse des triacylglycérols et du cholestérol.

Plusieurs activateurs de la glucokinase sont en cours de développement. Ils agissent essentiellement en stimulant la sécrétion d'insuline, un effet quantitatif, mais aussi qualitatif, avec un risque significatif d'hypoglycémies.

Un autre point majeur de surveillance concerne le risque de stéatose hépatique, qui devra être soigneusement évalué dans les essais cliniques [5].

3. Inhibiteurs de la 11- β -hydroxystéroïde-déhydrogénase de type 1 (11BOHSD-1)

Le cortisol est la forme active des glucocorticoïdes et la 11BOHSD catalyse la transformation de cortisol en cortisone (11BOHSD-2), dans les tissus cibles des minéralocorticoïdes, et de cortisone en cortisol (11BOHSD-1), qui a une distribution plus large, incluant adipocytes et muscles squelettiques.

L'inhibition de cette isoforme revient donc à créer localement un déficit en glucocorticoïdes, incluant une baisse de la néoglucogénèse hépatique, une augmentation de la sensibilité à l'insuline, et, chez la souris, une résistance à l'accumulation de graisse viscérale. Plusieurs composés sont en cours d'évaluation, dont l'effet clinique apparaît seulement modeste [6]. De plus, ces composés posent un problème réel d'activation de l'axe hypophyso-sur-rénalien sur le long terme.

4. Antagonistes du récepteur au glucagon

Il s'agit d'une vieille voie de recherche, puisque les premières molécules ont été testées au début des années 1980. On a récemment beaucoup discuté le rôle de l'hyperglucagonémie permanente dans la physiopathologie du diabète de type 2 et, en expérimentation animale, plusieurs molécules sont capables d'inhiber l'action du glucagon sur son récepteur. On observe ainsi une diminution de la production hépatique de glucose. Cependant, cela s'accompagne d'une sécrétion majorée de glucagon, dont les conséquences à long terme sont incertaines [7].

5. Activateurs de GPR119

Le GPR119 est un récepteur couplé à une protéine G, dont le ligand est la lysophosphatidylcholine. Le GPR119 est exprimé sur les cellules neuro-endocrines L et K de l'intestin, et contrôle ainsi la sécrétion de GLP-1 et de GIP. Il est aussi exprimé

sur les cellules β des îlots de Langerhans et contrôle aussi la sécrétion d'insuline. Des activateurs de GPR 119 actifs par voie orale sont en cours de développement pharmacologique [8].

6. Activateurs de GPR40

Le GPR40 est un autre récepteur couplé à une protéine G et dont les ligands sont des acides gras. Il est fortement exprimé sur les cellules β des îlots de Langerhans où il potentialise la réponse insulinosécrétoire en réponse au glucose en présence d'acides gras. Plusieurs brevets pour des agonistes, mais aussi des antagonistes de GPR40 ont été déposés [9].

7. Inhibiteurs de la stéaryl-coA désaturase 1 (SCD1)

Cette enzyme qui a un rôle clé dans la synthèse des acides gras mono-insaturés est impliquée dans la stéatose hépatique. Des brevets pour des inhibiteurs de la SCD1 ont été déposés par plusieurs compagnies, mais on est bien loin de l'expérimentation humaine.

8. Agonistes du FGF21

Les cibles du FGF21 paraissent être le foie, le pancréas et le tissu adipeux, et ont un rôle dans l'adaptation au jeûne et à la cétogenèse. Son administration diminue la glycémie et les VLDL, augmente la sensibilité à l'insuline, améliore la stéatose et prévient l'obésité. Tout cela en fait évidemment une cible attractive pour le traitement du diabète de type 2. Néanmoins, les taux circulants de FGF21 sont élevés chez le diabétique, ce qui suggère une résistance à son action. Plusieurs analogues du FGF21 sont en phase précoce d'évaluation [10].

9. Sirtuines

Les sirtuines, qui apparaissent impliquées dans de nombreuses maladies liées à l'âge, ont été découvertes par des recherches sur l'effet du mode de vie

sur la longévité. L'action des sirtuines semble mimer celle de la restriction calorique dont on sait qu'elle est associée à une augmentation de l'espérance de vie.

En particulier, les sirtuines augmentent l'utilisation du glucose, la sensibilité à l'insuline et la tolérance à l'effort. Le resvératrol est l'une des molécules en cours d'investigation ; c'est un composant naturel du vin rouge, mais à une concentration plus de mille fois inférieure à celle désirée pour un effet thérapeutique. D'autres agonistes bien plus puissants sont aussi en cours de développement [11].

10. Activateurs de l'AMPK

L'AMPK est une enzyme clé du métabolisme impliquée dans la régulation du métabolisme cellulaire et dont l'activité est le reflet de l'état énergétique des cellules. Elle est ainsi activée par le jeûne, l'activité physique, l'hypoxie, mais aussi diverses cytokines et adipokines. Son activité paraît se réduire avec l'âge.

L'activation de l'AMPK conduit à l'augmentation de diverses voies métaboliques dont l'effet paraît favorable dans l'optique d'une thérapeutique du diabète de type 2, et divers activateurs sont en développement... Cependant, l'effet pléiotropique de l'activation de l'AMPK incite à une certaine prudence [12].

Conclusion

On attend avec beaucoup d'espoir l'arrivée de nouvelles molécules plus efficaces, plus près de la physiopathologie du diabète de type 2. Cependant, il paraît évident que la base du traitement comportant promotion d'une activité physique régulière et hygiène alimentaire restera de mise quels que soient les médicaments utilisés. Dans un avenir proche, définir des stratégies médicamenteuses adaptées aux caractéristiques du patient apparaît souhaitable et réalisable à court terme.

Bibliographie

- CARPINO PA, GOODWIN B. Diabetes area participation analysis: a review of companies and targets described in the 2008-2010 patent literature. *Expert Opin Ther Pat*, 2010; 20: 1627-1651.
- CARSTENSEN B, KRISTENSEN JK, OTTOSEN P *et al*. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia*, 2008; 51: 2187-2196.
- GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP *et al*. Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545-2559.
- BAILEY CJ, GROSS JL, PIETERS A *et al*. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010; 375: 2223-2233.
- MATSHCHINSKY FM. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2009; 8: 399-416.
- MORGAN SA, TOMLINSON JW. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010; 19: 1067-1076.
- PIYA MK, TAHRANI AA, BARNETT AH. Emerging treatment options for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* [Epub ahead of print].
- OVERTON HA, FYFE MC, REYNET C. GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Br J Pharmacol*, 2008; 153: S76-81.
- BHARATE SB, NEMMANI KV, VISHWAKARMA RA. Progress in the discovery and development of small-molecule modulators of G-protein-coupled receptor 40 (GPR40/FFA1/FFAR1): an emerging target for type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Pat*, 2009; 19: 237-264.
- KHARITONENKOV A, SHANAFELT AB. FGF21: a novel prospect for the treatment of metabolic diseases. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009; 10: 359-364.
- LAVU S, BOSS O, ELLIOTT PJ *et al*. Sirtuin-novel therapeutic targets to treat age-associated diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2008; 7: 841-853.
- ZHANG BB, ZHOU G, LI C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metabolism*, 2009; 9: 407-416.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.