

Diabète : de nouveaux médicaments à l'étude

Le diabète de type 2 est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Les traitements consistent à abaisser la glycémie (taux de glucose dans le sang) et à réduire divers autres facteurs de risque connus. Pour ce faire, de nouvelles voies thérapeutiques sont développées. Elles sont basées sur l'activation de certains récepteurs, les PPARs (Peroxisome Proliferator – Activated Receptors) qui apparaissent comme des cibles thérapeutiques prometteuses. Les chimistes de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA UMR 6005 Université d'Orléans / CNRS) synthétisent de nouvelles molécules susceptibles de devenir soit des outils pharmacologiques pour valider et comprendre ces nouvelles voies thérapeutiques, soit les principes actifs de futurs médicaments.



Prélèvement d'un réactif

Le diabète de type 2

Le diabète de type 2, représentant 90 % des diabétiques (nommé autrefois non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte), peut être considéré aujourd'hui comme une maladie de civilisation emblématique du vieillissement de la population, des mauvaises habitudes alimentaires, de l'obésité et de la sédentarité. Sa progression, constante dans les pays occidentaux, est spectaculaire dans les pays du tiers-monde, la population touchée s'avérant de plus en plus jeune. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il existe plus de 180 millions de diabétiques dans le monde et qu'ils seront plus du double en 2030. Enfin, toujours selon l'OMS, les décès dus au diabète devraient augmenter de plus de 50 % au cours des dix

prochaines années si des mesures appropriées ne sont pas prises très rapidement.

Soixante-quinze à 80 % des diabétiques de type 2 sont obèses et 20 à 25 % des obèses deviennent diabétiques. Ainsi, la très grande majorité des diabétiques présente, outre une hyperglycémie permanente ou post-prandiale (après le repas), une série de troubles touchant à la fois le métabolisme glucidique et lipidique. De surcroît, existe à côté de la population franchement diabétique, une frange importante de sujets présentant une série d'anomalies qui constituent des facteurs de risque vasculaire reconnus. Ces anomalies ont été regroupées sous le terme de syndrome métabolique (ou syndrome X).

Un traitement efficace du diabète de type 2, et plus généralement des maladies métaboliques de surcharge pondérale, doit donc viser, non seulement à la normalisation de la glycémie, mais aussi à celle des paramètres lipidiques. Il doit se traduire par une réduction du risque vasculaire. A l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 et du syndrome métabolique n'est pas satisfaisante. L'efficacité des traitements disponibles se révèle souvent insuffisante à long terme avec des effets secondaires qui doivent être évités.

Une nouvelle cible : les PPARs

Au début des années 2000, une nouvelle

catégorie de produits est apparue, celle des thiazolidinediones (TZD). Il s'agit de molécules (appelées ligands) allant se fixer sur des récepteurs appelés PPARs. Les PPARs, dont il existe 3 formes (isotypes) connues (α , γ , δ), sont des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires (localisés dans le noyau de la cellule). Les TZD, la Rosiglitazone (Avandia®) et la Pioglitazone (Actos®), sont utilisées avec succès pour le traitement de certains diabètes de type 2. Malheureusement elles entraînent un gain de poids à travers l'augmentation de l'adipogénèse (stockage de lipides dans les cellules adipeuses) et la rétention d'eau.

Afin de pouvoir lutter efficacement contre le diabète de type 2 tout en minimisant les effets secondaires, les chercheurs sont amenés aujourd'hui à exploiter d'autres pistes qui orientent la conception de nouveaux médicaments. Ainsi, trois concepts sont apparus :

- la conception de ligands agissant sur les deux formes PPAR α et γ ;
- la conception de ligands agissant sur les trois formes PPAR ;
- la conception de ligands de la forme PPAR γ induisant une réponse biologique différente en fonction du tissu et/ou de la cellule où se situe le récepteur (concept SPPARM).

Les exigences nécessaires à la validation de tels concepts requièrent des compé-

tences pointues dans des domaines très divers (allant de la modélisation moléculaire à la clinique en passant par la chimie) qui ne sont rassemblées sur aucun site de recherche public ou industriel.

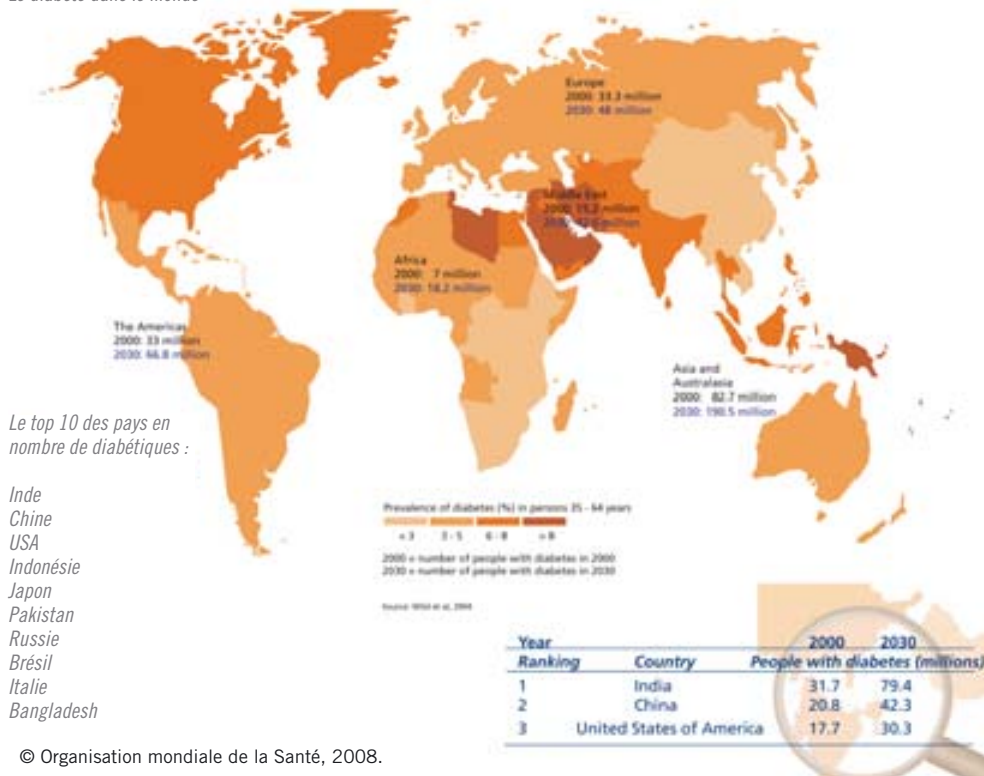
Les chimistes en action

Dans ce contexte, l'équipe de chimie hétérocyclique et thérapeutique de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA-UMR 6005 Université d'Orléans / CNRS) s'est associée avec huit autres équipes académiques et un industriel avec pour objectif la synthèse et l'étude du mécanisme d'action *in vitro* et *in vivo* soit de nouveaux composés modulateurs des PPARs selon le concept SPPARM, soit de ligands mixtes des PPARs α et γ . Ce projet a été soutenu par le ministère de la recherche dans le cadre d'une Action Concertée Incitative « molécules et cibles thérapeutiques » et s'intègre aujourd'hui dans le cadre du laboratoire mixte Université d'Orléans / Laboratoires Servier.

L'équipe de l'ICOA, impliquée dans la conception et la synthèse chimique de molécules originales, en synergie avec les autres partenaires, s'appuie sur l'utilisation des techniques de modélisation moléculaire et le retour d'expérience des tests biologiques. Ainsi, au départ de structures chimiques issues d'un travail bibliographique, une nouvelle série de composés actifs sur les récepteurs PPARs a été élaborée au sein du laboratoire. Des études de modélisation moléculaire, menées en parallèle, ont montré que la fixation du ligand dans le domaine de liaison au récepteur laissait entrevoir une cavité susceptible de pouvoir être plus largement occupée. Fort de ce constat, les structures chimiques testées ont évoluées dans ce sens, ce qui se traduit par une augmentation de l'activité biologique des nouveaux composés élaborés (schéma).

Plusieurs centaines de molécules ont ainsi été synthétisées. Leur évaluation pharmacologique au niveau moléculaire et cellulaire permet à chaque instant de pouvoir affiner les futurs ligands avec l'espoir de trouver la molécule idéale susceptible de devenir un médicament.

Le diabète dans le monde



© Organisation mondiale de la Santé, 2008.

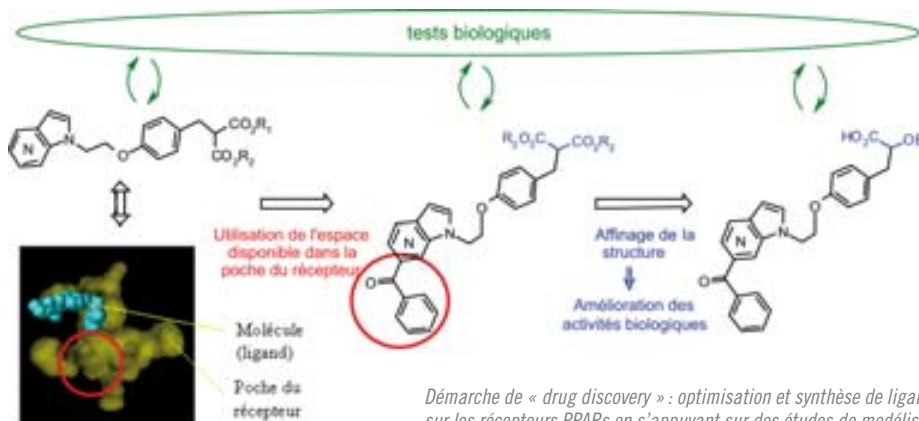
Actuellement, notre équipe a déposé deux brevets internationaux concernant la conception de nouvelles molécules et leurs activités sur les récepteurs PPARs. L'action biologique de quelques molécules très prometteuses est actuellement en cours d'évaluation *in vivo* par nos collaborateurs. L'objectif est de pouvoir proposer un ou plusieurs produits au stade préclinique. ■

Contacts :

Franck SUZENET
Franck.suzenet@univ-orleans.fr
 Gérald GUILLAUMET
Gerald.guillaumet@univ-orleans.fr

L'Action Concertée Incitative – ACI- intitulée « Application du Concept SPPARM à la synthèse et à l'évaluation de Nouveaux Modulateurs des PPARs pour le traitement du Diabète de Type 2 et du Syndrome Métabolique » regroupe :

- 5 équipes de biologistes (Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique – Lille; Laboratoire de physiopathologie de la nutrition – Paris; Métabolisme, plasticité et mitochondrie – Toulouse; Thérapeutique Cellulaire du Diabète – Lille; Récepteurs Nucléaires, Lipoprotéines et Athérosclérose - Lille),
- 3 équipes de chimistes (Institut de Chimie Organique et Analytique – Orléans; Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique – Lille; Génétique, immunothérapie, chimie et cancer – Tours)
- un partenaire industriel (Les Laboratoires Servier).



Démarche de « drug discovery » : optimisation et synthèse de ligands actifs sur les récepteurs PPARs en s'appuyant sur des études de modélisation moléculaire et du retour d'expériences des tests biologiques.