

# RÉCEPTEURS PPAR- $\gamma$ , NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE DANS LES PATHOLOGIES MÉTABOLIQUES ET CARDIO-VASCULAIRES

A. J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

**RÉSUMÉ :** Les PPAR («Peroxisome Proliferator-Activated Receptors») appartiennent à une superfamille de récepteurs nucléaires qui comprend plusieurs isoformes, dont les PPAR- $\alpha$  localisés principalement dans le foie et les PPAR- $\gamma$  présents surtout dans le tissu adipeux. Ces récepteurs sont des cibles pharmacologiques importantes depuis la découverte de leur activation par des agonistes spécifiques, ce qui conduit à des effets métaboliques favorables variés. Ainsi, l'amélioration du profil lipidique par les fibrates est-elle expliquée par l'effet agoniste de ces molécules sur les PPAR- $\alpha$  hépatiques. Ce sont les récepteurs PPAR- $\gamma$  qui ont fait l'objet des recherches fondamentales et cliniques les plus importantes ces dernières années depuis la démonstration de leur activation par les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone), une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Outre leurs effets sur la sensibilité à l'insuline, les glitazones exercent des effets pléiotropes susceptibles d'exercer une protection cardio-vasculaire chez les sujets à haut risque. Il a été démontré récemment que certains antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartans) exercent aussi une activité agoniste partielle sur les PPAR- $\gamma$ . Parmi les molécules de cette classe, c'est le telmisartan qui paraît avoir cet effet aux concentrations les plus faibles. Les PPAR- $\gamma$ , en tant que cible pharmacologique commune, pourrait donc, au moins partiellement, expliquer certains effets partagés par les thiazolidinediones et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, en particulier l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (notamment via une augmentation de l'adiponectine), la protection contre la survenue d'un diabète de type 2, la réduction de la pression artérielle et la prévention des complications cardio-vasculaires. Il existe actuellement un intérêt considérable de la part de l'industrie pharmaceutique pour le développement de molécules capables d'activer à la fois les PPAR- $\alpha$  et les PPAR- $\gamma$ .

PPAR- $\gamma$  RECEPTORS, NEW THERAPEUTIC TARGET IN METABOLIC AND CARDIOVASCULAR DISEASES

**SUMMARY :** PPARs («Peroxisome Proliferator-Activated Receptors») belong to a superfamily of nuclear receptors with several isoforms, among which PPAR- $\alpha$  mainly located in the liver and PPAR- $\gamma$  mainly located in the adipose tissue. These receptors are considered as major pharmacological targets since the discovery of their activation by specific agonists, which lead to various favourable metabolic effects. Improvement of lipid profile by fibrates is explained by the activation of liver PPAR- $\alpha$  receptors. However, PPAR- $\gamma$  receptors have focused most fundamental and clinical research in recent years after the demonstration of their activation by thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone), a new class of antidiabetic agents. Beyond their effects on insulin sensitivity, glitazones exert pleiotropic effects that may result in cardiovascular protection in high risk patients. It has been recently demonstrated that certain angiotensin AT1 receptor blockers (sartans) can also exert a partial agonist activity on PPAR- $\gamma$ . Among the molecules of this class, telmisartan appears to exert this effect at the lower concentrations. Thus, PPAR- $\gamma$ , as common pharmacological target, may, at least partially, explain some of the effects observed with both thiazolidinediones and inhibitors of the renin-angiotensin system, in particular the improvement in insulin sensitivity (in particular via an increase in adiponectin levels), the protection against type 2 diabetes, the reduction in arterial blood pressure and the prevention of cardiovascular complications. There is currently a major interest from the pharmaceutical industry in the development of new molecules able to activate both PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$ .

**KEYWORDS :** AT1 receptor blocker - Diabetes mellitus - Pioglitazone - PPAR- $\gamma$  - Rosiglitazone - Telmisartan - Thiazolidinediones

## INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés. Diverses statistiques, notamment en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis, ont montré que la mortalité cardio-vasculaire a diminué progressivement au cours des deux dernières décennies. Cette évolution est attribuée à un plus grand succès thérapeutique des complications de l'athérosclérose (le syndrome coronarien aigu notamment) et à une meilleure prise en charge des facteurs de risque classiques comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle (1). Hélas, d'autres maladies métaboliques sont intimement associées aux maladies cardio-vasculaires dont le syndrome métabolique lié à l'adiposité abdominale (2) et

le diabète de type 2 (3). L'augmentation de la prévalence de ces affections, secondaire à l'épidémie d'obésité, laisse craindre une recrudescence des pathologies cardio-vasculaires à l'avenir et ce, chez des sujets de plus en plus jeunes. Toutes les grandes firmes pharmaceutiques ont investi dans la recherche de nouveaux médicaments susceptibles d'améliorer les anomalies liées au syndrome métabolique et d'optimiser la prise en charge du diabète de type 2, avec comme objectif principal de réduire drastiquement le lourd tribut payé aux maladies cardio-vasculaires.

Les récepteurs PPAR (pour «Peroxisome Proliferator Activated Receptors») représentent une cible thérapeutique dont l'importance est clairement apparue au cours de la dernière décennie (4,5). Il s'agit d'une superfamille de récepteurs nucléaires qui comprend plusieurs sous-types, appelés PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  et PPAR- $\delta$  (ou PPAR- $\beta$ ). Les récepteurs PPAR- $\alpha$  sont surtout exprimés dans le foie (mais sont aussi présents dans

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service (2) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

quelques autres organes) et ont comme ligand pharmacologique les fibrates (fénofibrate, ciprofibrate, bézafibrate), une classe de médicaments hypolipidémiants dont le mécanisme d'action moléculaire restait encore inconnu jusqu'il y a peu. Il est maintenant démontré que les effets de diminution des concentrations de triglycérides et d'augmentation du taux de cholestérol HDL résultent de l'effet agoniste des fibrates sur les récepteurs PPAR- $\alpha$  (6). De plus, selon des études expérimentales, les fibrates exercent aussi des effets anti-inflammatoires sur la paroi artérielle, mais l'importance clinique de ceux-ci doit encore être précisée chez l'homme. Les récepteurs PPAR- $\gamma$  sont surtout exprimés dans le tissu adipeux (mais aussi dans l'intestin et dans les macrophages) et ont comme ligand pharmacologique les thiazolidinediones (TZDs), encore appelées glitazones (pioglitazone, Actos<sup>®</sup>; rosiglitazone, Avandia<sup>®</sup>), une nouvelle classe de médicaments antidiabétiques oraux connus pour augmenter spécifiquement la sensibilité à l'insuline (7-9). L'activation de ces récepteurs exerce divers effets métaboliques et vasculaires dont il est espéré un impact positif sur le pronostic cardio-vasculaire, en particulier chez les patients diabétiques de type 2, mais aussi chez les individus porteurs du syndrome métabolique (10,11). Enfin, les récepteurs PPAR- $\delta$  (ou  $\beta$ ), exprimés dans tous les tissus (ubiquitaires), sont les moins bien connus parmi cette famille de récepteurs nucléaires et aucun ligand pharmacologique spécifique utilisé

comme médicament ne leur est connu jusqu'à présent. Ils pourraient cependant jouer un rôle dans la modulation de l'inflammation et donc de l'athérosclérose (12).

Cet article est consacré aux médicaments agonistes des récepteurs PPAR- $\gamma$  dont l'importance est croissante en thérapeutique (7-11). Nous décrirons principalement les effets observés et attendus de l'activation de ces récepteurs par les TZDs, médicaments insulinosensibilisateurs déjà utilisés dans le traitement du diabète de type 2 mais qui pourraient avoir à l'avenir des indications beaucoup plus larges (13). Nous mentionnerons également des travaux récents suggérant que le telmisartan, un antagoniste des récepteurs AT1 (ARA) de l'angiotensine 2, se comporte comme un agoniste partiel des récepteurs PPAR- $\gamma$  (14). Enfin, dans la discussion, nous évoquerons l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour le développement de médicaments agonistes mixtes, actifs à la fois sur les récepteurs PPAR- $\alpha$  et PPAR- $\gamma$ , ou encore agonistes vis-à-vis des trois sous-types de récepteurs PPAR ( $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ ), appelés pan-agonistes (Figure 1).

#### EFFETS DES THIAZOLIDINEDIONES

Les TZDs se lient, de façon spécifique, à une isoforme des récepteurs PPAR, les PPAR- $\gamma$  (7). Le PPAR- $\gamma$  est un facteur de transcription qui, après avoir formé un hétérodimère avec le récepteur des rétinoïdes (RXR), se lie à la région régulatrice d'un certain nombre de gènes et en

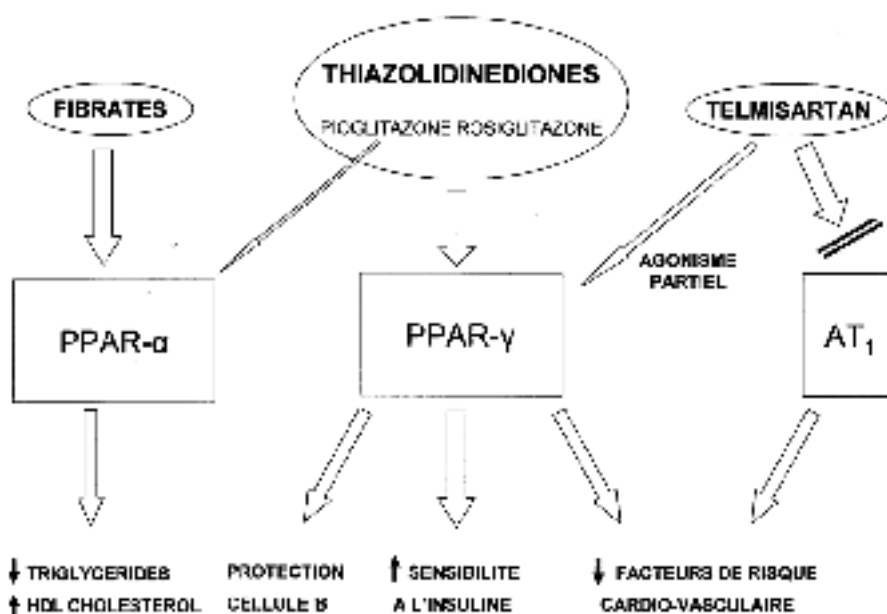


Figure 1 : Illustration des effets agonistes des fibrates sur les PPAR- $\alpha$ , des thiazolidinediones sur les PPAR- $\gamma$  et du telmisartan, un antagoniste des récepteurs AT1 avec effet agoniste partiel sur les PPAR- $\gamma$ . Les effets qui en résultent sont favorables sur le métabolisme des lipides, le métabolisme des glucides et de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire.

contrôle la transcription. Ces gènes sont impliqués dans la différenciation adipocytaire. En stimulant la génération de petits adipocytes plus sensibles à l'action de l'insuline, les TZDs pourraient améliorer la sensibilité à l'insuline et, secondairement, améliorer la tolérance au glucose (7,15). Cependant, *in vivo*, cet effet insulinosensibilisateur s'exprime surtout dans le tissu musculaire squelettique. L'explication avancée est que les TZDs réduisent la production d'acides gras libres et de cytokines, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ), par le tissu adipeux (16). La diminution de la libération des acides gras expliquerait une moindre captation des acides gras par le muscle et, secondairement, une meilleure utilisation musculaire du glucose suite à la levée de l'effet de compétition de substrat décrit par Randle. Le TNF- $\alpha$  contribue à l'insulinorésistance en diminuant l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline et la phosphorylation de l'insulin receptor substrate -1 (IRS-1), ce qui entraîne une inhibition de la transduction du signal insulinique à l'échelle cellulaire. La baisse de la concentration du TNF- $\alpha$  en réponse aux TZDs conduirait donc à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Enfin, des travaux récents ont montré que les TZDs sont également capables d'augmenter la production d'adiponectine par les adipocytes, une adipokine qui, contrairement au TNF- $\alpha$ , améliore la sensibilité à l'insuline et voit sa synthèse diminuée en cas d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète de type 2 (17). En stimulant l'adipogenèse, les TZDs ont tendance à faire prendre du poids (quelques kilogrammes après un an de suivi), mais cette augmentation de la masse grasse se fait surtout dans le tissu adipeux sous-cutané, alors que la masse grasse intra-abdominale (intra-hépatique et péri-viscérale), c'est-à-dire la plus délétère sur le plan métabolique, tend plutôt à diminuer (18).

Les TZDs (pioglitazone, Actos®; rosiglitazone, Avandia®) ont largement été testées dans des essais cliniques contrôlés, essentiellement chez des sujets avec diminution de la tolérance au glucose ou, davantage encore, chez des patients avec un diabète de type 2 (19-21). Ces études ont montré que ces médicaments augmentent la sensibilité à l'insuline, en particulier l'utilisation du glucose par le muscle squelettique telle qu'elle peut être mesurée lors d'un «glucose clamp» euglycémique hyperinsulinémique (15,19). Chez le patient diabétique, les TZDs réduisent significativement les concentrations plasmatiques de glucose à jeun et en postprandial et diminuent les taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). En monothérapie, les améliorations observées dans le contrôle glycémique

sont sensiblement comparables à celles rapportées avec la metformine ou les sulfamides. Chez les patients diabétiques imparfaitement contrôlés par metformine ou par un sulfamide, l'addition d'une glitazone entraîne une diminution importante des taux d'HbA<sub>1c</sub>, ce qui plaide pour un effet au moins additif de ces différentes approches thérapeutiques (20,21).

Outre les effets attendus sur la sensibilité à l'insuline, les TZDs pourraient également protéger la cellule B et protéger le sujet diabétique de type 2 contre la perte inexorable de la fonction insulinosécrétoire au cours du temps qui le conduit à l'insulinorequérance (22). Plusieurs études chez l'animal ont montré que l'apoptose des cellules B était réduite par l'administration d'une TZD. Cet effet pourrait résulter de la réduction conjointe des effets de lipotoxicité liés à l'augmentation des acides gras et de la glucotoxicité en relation avec l'hyperglycémie. Certaines observations chez l'homme suggèrent, de fait, une moindre dégradation, voire même une amélioration, de la fonction insulinosécrétoire. Cet effet de préservation de la cellule B est important car il permettrait de mieux stabiliser la maladie et d'éviter l'escalade thérapeutique qui doit souvent être mise en route de façon progressive pour tenter de contrôler au mieux l'équilibre glycémique du patient diabétique de type 2. Plusieurs études en cours visent à confirmer l'importance de cet effet protecteur chez l'homme, dont l'étude TRIPOD avec la pioglitazone ou les études ADOPT et ROSIS avec la rosiglitazone (22).

Enfin, un intérêt majeur est porté actuellement envers les TZDs pour la protection cardio-vasculaire que ces médicaments sont susceptibles d'apporter. De nombreux effets pléiotropes ont, en effet, été rapportés dont certains paraissent indépendants de l'effet princeps sur le contrôle glycémique (Tableau I) (23-26). Les effets des TZDs sur les lipides sont divergents, avec une tendance à l'augmentation des concentrations de cholestérol total et LDL (effets défavorables), mais aussi une diminution de la proportion de LDL petites et denses, une augmentation des taux de cholestérol HDL et une diminution des concentrations d'acides gras et de triglycérides (effets favorables). L'effet hypotriglycéridémiant semble plus marqué avec la pioglitazone par comparaison avec celui de la rosiglitazone et cette différence est attribuée à un certain effet agoniste de la pioglitazone sur les PPAR- $\gamma$  (27) (Figure 1). Les TZDs ont montré des effets potentiellement bénéfiques sur différents facteurs et/ou marqueurs de risque

TABLEAU I : SYNTHÈSE DES NOMBREUX EFFETS MÉTABOLIQUES ET VASCULAIRES POTENTIELS RÉSULTANT D'UNE STIMULATION DES RÉCEPTEURS PPAR- $\gamma$

1) Effets sur le tissu adipeux
- stimulation de l'adipogenèse
- redistribution de la masse grasse ( $\uparrow$ sous-cutané, $\downarrow$ viscéral)
- diminution de la libération des acides gras libres
- diminution de la production de TNF- $\alpha$
- augmentation de la production d'adiponectine
2) Effets sur le muscle squelettique
- augmentation de la sensibilité à l'insuline
- augmentation de l'utilisation de glucose
3) Effets sur le foie
- diminution de la stéatose
- augmentation de la sensibilité à l'insuline
- diminution de la production de glucose
- modifications du profil lipidique
4) Effets sur la cellule B pancréatique
- diminution de l'apoptose
- protection de la fonction insulinosécrétoire
5) Effets sur les vaisseaux artériels et l'athéromatose
- amélioration de la vasoréactivité
- amélioration de la fonction endothéliale
- diminution des taux de PAI-1
- diminution du TNF- $\alpha$ et de l'interleukine-6
- diminution des taux de CRP ultrasensible
- diminution des métalloprotéinases (MMP-9)
6) Autres effets divers
- diminution de la microalbuminurie

cardio-vasculaire, avec notamment une légère diminution de la pression artérielle, une amélioration de la fonction endothéliale et de la vasomotricité, une réduction des taux de C-réactive protéine ultrasensible (hsCRP), de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et de certaines métalloprotéinases (MMP-9), enfin une baisse de la microalbuminurie. Les effets anti-inflammatoires sont les plus étudiés actuellement compte tenu du rôle majeur attribué à l'inflammation dans l'athérosclérose. Ces effets, non strictement hypoglycémiques, conjugués aux effets des glitazones sur l'insulinosensibilité et sur le métabolisme des lipides, pourraient conduire à une protection cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 et chez le sujet avec syndrome métabolique (23-26).

#### EFFETS DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE

Les médicaments ARA (sartans) ont prouvé, dans plusieurs études, qu'ils exercent une protection cardio-vasculaire, de façon partiellement indépendante de la réduction de la pression artérielle, même si une méta-analyse récente a suggéré que cet effet est moins clairement démontré

pour les ARA que pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients avec néphropathie diabétique (28). Tous les sartans n'ont cependant pas les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (29).

Une étude récente a démontré qu'un sous-groupe de molécules ARA induit une activité PPAR- $\gamma$  en interagissant avec le domaine de liaison du PPAR- $\gamma$ , ce qui augmente la différenciation adipocytaire dans une lignée cellulaire 3T3-L1 chez la souris (30). Dans ce modèle, ces propriétés d'activation des PPAR- $\gamma$  surviennent à des concentrations variables selon les sartans : à des concentrations basses (telmisartan), intermédiaires (irbésartan) ou très élevées (losartan), et pas d'activité démontrable avec l'éprosartan. Ces différences significatives ont été attribuées aux propriétés physico-chimiques des sartans étudiés. Une forte lipophilicité est requise pour obtenir une pénétration suffisante de façon à ce que la molécule puisse se lier aux récepteurs PPAR- $\gamma$  intracellulaires. Il est intéressant de noter que l'activation des récepteurs PPAR- $\gamma$  par ces ARA est observée même en l'absence de récepteurs AT1, ce qui démontre que l'activation PPAR- $\gamma$  se fait indépendamment du blocage de ces récepteurs. Ainsi, ces observations démontrent de nouveaux effets pléiotropes de certains sartans, susceptibles de pouvoir expliquer un effet insulinosensibilisateur ou même antidiabétique (31,32).

Un autre groupe a montré que le telmisartan, un ARA avec une structure chimique unique, peut fonctionner comme un agoniste partiel des récepteurs PPAR- $\gamma$  et influencer l'expression des gènes, modulés par les PPAR- $\gamma$ , et impliqués dans le métabolisme des glucides et des lipides (33). Il en résulte une réduction des concentrations sanguines de glucose, d'insuline et de triglycérides chez des rats soumis à un régime alimentaire riche en graisses et en sucres. Aucun des autres ARA actuellement commercialisés n'apparaît exercer une telle activité agoniste PPAR- $\gamma$  lorsqu'ils sont testés à des concentrations thérapeutiques, c'est-à-dire celles mesurées dans le plasma de patients traités par des doses usuelles de ces médicaments. Les auteurs concluent que des molécules, comme le telmisartan, qui peuvent simultanément bloquer le récepteur AT1 et activer les récepteurs PPAR- $\gamma$ , ont le potentiel de traiter à la fois les anomalies hémodynamiques et biochimiques du syndrome métabolique. Elles pourraient donc offrir l'opportunité de prévenir et traiter le diabète de type 2 et les maladies cardio-vasculaires chez des sujets à haut risque (14,31).

## DISCUSSION

Les TZDS sont considérées comme des agonistes spécifiques des récepteurs PPAR- $\gamma$  (7,16,19). Grâce à leurs effets sur la sensibilité à l'insuline, elles occupent une place croissante dans le traitement du diabète de type 2, surtout en association avec la metformine ou un sulfamide (20,21). Les effets métaboliques favorables observés avec ces combinaisons ont également été rapportés lorsqu'une glitazone est associée à l'insuline chez des patients diabétiques de type 2 insulino-requérants avec, comme effets positifs, une réduction des taux d'HbA<sub>1c</sub> et un effet d'épargne des doses d'insuline (20,21). Il existe, cependant, dans ces conditions d'utilisation, un risque accru d'oedèmes et de décompensation cardiaque de telle sorte que cette indication n'est pas reconnue dans l'Union Européenne actuellement (mais bien aux Etats-Unis avec des précautions d'utilisation) (33). En monothérapie, les glitazones n'améliorent pas davantage le contrôle glycémique que la metformine ou un sulfamide. Aussi, il n'est pas indiqué de privilégier l'utilisation des TZDs en première intention actuellement (sauf éventuellement en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels) (35). Il est cependant possible que cette situation évolue (11) si les résultats des études en cours testant les effets des TZDs sur la protection de la cellule B (22), d'une part, sur la prévention des accidents cardio-vasculaires (23-26), d'autre part, s'avèrent positifs. Si tel est le cas, il serait logique de pouvoir utiliser les TZDs beaucoup plus tôt dans l'histoire naturelle de la maladie diabétique, y compris peut-être pour prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez des sujets à haut risque en raison d'antécédents familiaux ou de diabète gestationnel, ou encore de la présence d'une diminution de la tolérance au glucose. Les TZDs pourraient également être administrées plus tôt chez les sujets diabétiques de type 2 (ou même non diabétiques, mais avec un syndrome métabolique) à particulièrement haut risque cardio-vasculaire, par exemple chez ceux cumulant de nombreux facteurs de risque, ou encore chez ceux ayant déjà exprimé une complication de l'athérosclérose. Les effets potentiels de protection cardio-vasculaire des TZDs paraissent, en effet, prometteurs. La rosiglitazone vient de démontrer sa capacité à réduire le risque de resténose après mise en place d'une endoprothèse coronarienne chez des patients diabétiques de type 2 (36). Mais, ce sont surtout les grandes études prospectives - ADOPT, BARI-2D, DREAM, RECORD avec la rosiglitazone, PROACTIVE, CHICAGO et

PERISCOPE avec la pioglitazone - qui devraient apporter les preuves définitives dans ce domaine et ouvrir la voie vers de nouvelles indications thérapeutiques (25,27).

L'inhibition du système rénine-angiotensine exerce des effets pléiotropes dont plusieurs sont communs à ceux décrits pour les TZDs (37). Par exemple, il a été rapporté que le blocage du système rénine-angiotensine augmente les concentrations plasmatiques d'adiponectine (38), un effet également rapporté avec les TZDs (16). Ou encore, il a été suggéré que l'inhibition du système rénine-angiotensine améliorerait la sensibilité à l'insuline en stimulant la différenciation de jeunes adipocytes (39), un effet également reconnu aux TZDs (7). Comme avec les glitazones, les IEC ou les ARA peuvent améliorer la sensibilité à l'insuline et contribuer à prévenir la survenue d'un diabète de type 2 chez les sujets à risque (32,40). Les effets des deux approches pharmacologiques sur l'insulinorésistance ont des impacts positifs sur la fonction endothéliale dont on se plaît à reconnaître toute l'importance dans les maladies cardio-vasculaires (41). Les effets favorables des IEC et des ARA sur le pronostic cardio-vasculaire est bien connu (27) et pareils effets bénéfiques sont aussi attendus des TZDs (23-26). L'étude DREAM («Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications»), actuellement en cours, permettra de comparer les effets spécifiques de protection cardio-vasculaire et de prévention du diabète de type 2 d'une glitazone, la rosiglitazone, et d'un IEC, le ramipril, ainsi que la possibilité d'un effet additif, voire d'une synergie, avec une combinaison de ces deux approches pharmacologiques (42).

La particularité que présente le telmisartan (Kinzal<sup>®</sup>, Micardis<sup>®</sup>) (43) d'exercer un effet agoniste partiel sur les récepteurs PPAR- $\gamma$ , indépendamment de son effet de blocage des récepteurs AT1, *in vitro* dans un modèle de cultures d'adipocytes de souris (30) et *in vivo* dans un modèle de rat (33), est attrayante (31). Cependant son intérêt thérapeutique éventuel doit encore être confirmé chez l'homme (14). Aussi les résultats de la grande étude en cours, ONTARGET («Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint»), sont-ils attendus avec impatience. Il s'agit d'une étude prospective randomisée menée en double-aveugle, avec groupes parallèles, comparant les effets du telmisartan à ceux du ramipril, ainsi que les effets d'une combinaison des deux médicaments chez 22.400 patients à haut risque cardio-vasculaire suivis pendant 5,5 années (44). Le critère d'évaluation primaire sera un critère cardio-vasculaire

combiné (décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) et la survenue d'un diabète de type 2 fait partie des critères d'évaluation secondaires. Au vu des effets récemment démontrés de l'activité agoniste partielle du telmisartan vis-à-vis des récepteurs PPAR- $\gamma$ , les résultats de cette grande étude sont attendus avec intérêt. Ils devraient montrer si le telmisartan offre un quelconque avantage par rapport au ramipril et s'il y a un éventuel intérêt à recourir à une double inhibition du RAS par un traitement combinant un IEC et un ARA.

Compte tenu des effets complémentaires qui peuvent être attendus d'un effet agoniste sur les récepteurs PPAR- $\alpha$  et sur les récepteurs PPAR- $\gamma$  (5), il n'est pas étonnant que l'industrie pharmaceutique ait tenté de développer des agonistes mixtes (45). Ces médicaments devraient offrir les avantages des glitazones, à savoir une correction de l'insulinorésistance, une amélioration de la tolérance au glucose ainsi que divers effets pléiotropes déjà mentionnés, et des fibrates, à savoir une diminution des concentrations de triglycérides, une augmentation des taux de cholestérol HDL et également certains effets vasculaires propres, notamment anti-inflammatoires. On peut espérer que cette convergence d'effets aboutisse à une activité protectrice supérieure, notamment en ce qui concerne les maladies cardio-vasculaires. La sécurité d'emploi de ces nouvelles molécules doit cependant faire l'objet d'une attention particulière, suite notamment à la découverte d'un effet de carcinogénicité dans certaines souches de rongeurs, ce qui a déjà amené l'arrêt de développement de plusieurs molécules de ce type.

## CONCLUSIONS

Il existe manifestement certaines similitudes entre les TZDs et les médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine. Les TZDs, en améliorant la sensibilité à l'insuline, réduisent légèrement la pression artérielle du sujet hypertendu tandis que les IECs et les ARAs, par des mécanismes apparemment complexes, améliorent la sensibilité à l'insuline et réduisent l'incidence de diabète de type 2 chez le sujet hypertendu. Les TZDs représentent une avancée importante dans le traitement du diabète de type 2 en ciblant spécifiquement l'insulinorésistance et, sans doute aussi, en protégeant la cellule  $\beta$  vis-à-vis d'une certaine perte fonctionnelle et d'une apoptose. Les effets protecteurs cardio-vasculaires attendus devraient bientôt être démontrés dans les grands essais cliniques prospectifs en cours. La décou-

verte de nouveaux ligands, capables de moduler l'activité des voies métaboliques en réponse à l'insuline de façon tissu-spécifique (SPPARM pour «Selective PPAR Modulator»), à la manière des SERM (pour Selective Estrogen Receptor Modulator), sera probablement cruciale pour le développement de cette classe pharmaceutique. Enfin, d'autres molécules, capables de moduler l'action des PPAR- $\gamma$ , pourraient représenter une voie intéressante en recherche et en thérapeutique. A cet égard, les observations originales d'un effet agoniste partiel vis-à-vis des PPAR- $\gamma$  exercé par le telmisartan paraissent intéressantes, en particulier dans une visée de protection métabolique et cardio-vasculaire. Le bénéfice clinique réel de cet effet devra être confirmé, par exemple, dans la grande étude ONTARGET, actuellement en cours.

## RÉFÉRENCES

1. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al.— Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*, 2002, **88**, 119-124.
2. Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 29-32.
3. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
4. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, et al.— The PPARs : from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem*, 2000, **43**, 527-550.
5. Kersten S, Desvergne B, Wahli W.— Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 2000, **405**, 421-424.
6. Duval C, Fruchart JC, Staels B.— PPAR alpha, fibrates, lipid metabolism and inflammation. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004, **97**, 665-672.
7. Spiegelman BM.— PPAR-gamma : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*, 1998, **47**, 507-514.
8. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA.— Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem*, 2001, **70**, 341-367.
9. Picard F, Auwerx J.— PPAR (gamma) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr*, 2002, **22**, 167-197.
10. Bishop-Bailey D.— Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*, 2000, **129**, 823-834.
11. Pershadsingh HA.— Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma : therapeutic target for diseases beyond diabetes : quo vadis ? *Expert Opin Investig Drugs*, 2004, **13**, 215-228.
12. Plutzky J.— PPARs as therapeutic targets : reverse cardiology ? *Science*, 2003, **302**, 406-407.
13. Yki-Järvinen H.— Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1106-1118.

14. Yamagishi S, Takeuchi M.— Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR- $\gamma$ -inducing property. *Med Hypotheses*, 2005, **64**, 476-478.
15. Saltiel AR, Olefsky JM.— Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*, 1996, **45**, 1661-1669.
16. Girard J.— PPAR- $\gamma$  et insulino-résistance. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, Cahier 2, 1S19-1S22.
17. Lebas E, Paquot N, Scheen AJ.— L'adiponectine : une nouvelle adipocytokine. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 554-558.
18. Scheen AJ.— Glitazones et prise de poids. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, 1S41-44.
19. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, et al.— Thiazolidinediones. In : *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, Flammarion Médecine-Sciences Paris, 1999, 213-229.
20. Diamant M, Heine RJ.— Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus : current clinical evidence. *Drugs*, 2003, **63**, 1373-1405.
21. Scheen AJ.— Thiazolidinediones : overview on their use in monotherapy and combined therapy. *Diab Metab*, 2005, in press.
22. Walter H, Lubben G.— Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preservation of beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 1-13.
23. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al.— Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*, 2001, **134**, 61-71.
24. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, et al.— Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs*, 2002, **62**, 1463-1480.
25. Le Feuvre C.— Effets cardiovasculaires de la rosiglitazone. *Presse Med*, 2003, **33**, 735-745.
26. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R.— A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2097-2104.
27. Monnier L, Sauvanet JP.— Pioglitazone, insulinosensibilité et diabète de type 2 : données récentes. *Ann Endocrinol*, 2004, **65**, 136-148.
28. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, et al.— Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy : systematic review. *BMJ*, 2004, **329**, 828- 831.
29. Burnier M, Maillard M.— The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Pressure*, 2001, **10** (Suppl 1), 6-11.
30. Schupp M, Janke J, Clasen R, et al.— Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity. *Circulation*, 2004, **109**, 2054-2057.
31. Pershadsingh HA, Kurtz TW.— Insulin-sensitizing effects of telmisartan : implications for treating insulin resistant-hypertension and cardiovascular disease (letter). *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1015.
32. Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, **64**, 2537-2565.
33. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al.— Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity. *Hypertension*, 2004, **43**, 1-10.
34. Scheen AJ.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety*, 2004, **27**, 841-856.
35. Scheen AJ.— La rosiglitazone (Avandia®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 236-239.
36. Choi D, Kim S-K, Choi S-H, et al.— Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2654-2660.
37. Scheen AJ.— De la cible moléculaire aux effets dits pléiotropes de certains médicaments (Editorial). *Med Hyg*, 2002, **60**, 1475-1476.
38. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al.— Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2003, **42**, 76-81.
39. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, et al.— Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension*, 2002, **40**, 609-611.
40. Scheen AJ.— Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 449-452.
41. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ.— Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med*, 2004, **117**, 109-117.
42. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, et al, the DREAM Trial Investigators.— Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention : the DREAM trial. *Diabetologia*, 2004, **47**, 1519-27.
43. Kulbertus H.— Le telmisartan (Micardis®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 57-60.
44. The ONTARGET/TRANSCEND Investigators.— Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients : the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*, 2004, **148**, 52-61.
45. Koyama H, Miller DJ, Boueres JK, et al.— (2R)-2-ethylchromane-2-carboxylic acids : discovery of novel PPAR- $\alpha$ / $\gamma$  dual agonists as antihyperglycemic and hypolipidemic agents. *J Med Chem*, 2004, **47**, 3255-3263.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1