



Pemafibrate et SPPARM α : une nouvelle classe d'agents hypolipémiants

Michel P. Hermans¹, Sylvie A. Ahn², Michel F. Rousseau²

1. Endocrinologie & Nutrition, Clin. Univ. St-Luc, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Bruxelles

2. Cardiologie, Clin. Univ. St-Luc, Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Bruxelles



Le pemafibrate est le premier agent pharmacologique SPPAR α commercialisé pour le traitement de la dyslipidémie chez l'homme. Ce modulateur sélectif des récepteurs nucléaires PPAR α a été développé comme alternative aux agonistes conventionnels, afin d'augmenter l'affinité et l'effet d'activation du récepteur nucléaire, tout en diminuant les effets secondaires potentiels. L'étude prospective randomisée en cours PROMINENT a pour but de déterminer si cette molécule, au-delà de ses effets bénéfiques sur la dyslipidémie athérogène, diminue les événements cardiovasculaires incidents chez des patients diabétiques de type 2.

L'activation des récepteurs nucléaires (RN) proliférateurs des peroxysomes (PPAR) par des agonistes pharmacologiques est considérée comme un **moyen de réduire la dyslipidémie athérogène (DA), les lipoprotéines riches en triglycérides (TRL) et leurs résidus (remnants), ainsi que les maladies**

cardiovasculaires (CV) incidentes chez les patients présentant un risque cardiométabolique élevé, comme ceux atteints de diabète de type 2 (DT2) et/ou d'obésité (1-3). Ceci résulte des effets pléiotropiques bénéfiques liés à l'activation des différentes isoformes de RN de la famille PPAR (**Figure 1**).

L'acide fénofibrique (fénofibrate) est un agoniste du PPAR α utilisé pour le traitement des dyslipidémies, en particulier la DA et l'hypertriglycéridémie. Dans les essais cliniques, l'administration de fibrates réduit les triglycérides (TG) et augmente la concentration/fonctionnalité des lipoprotéines de haute densité (HDL). Cependant, l'utilisation de fibrates conventionnels, tels le fénofibrate ou le bézafibrate, ne s'est pas traduite par une réduction des événements CV dans des essais prospectifs, en raison de l'inclusion d'un nombre important de patients sans DA, ainsi que de la faible puissance de l'agoniste PPAR. En outre, des effets secondaires tels qu'une augmentation de la créatinine et de l'homocystéine sériques et/ou une élévation des enzymes hépatiques ont été parfois rapportés [4, 5].

Les modulateurs sélectifs du PPAR α ont été développés comme alternative aux agonistes conventionnels, afin d'augmenter l'affinité et l'effet d'activation du RN, tout en diminuant les effets secondaires potentiels [6-9]. La justification du développement de ligands PPAR α de nouvelle génération, appelés modulateurs PPAR α sélectifs ou SPPARMa, repose sur l'approche des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) (**Figure 2**). Cette approche a permis d'identifier de nouveaux agents plus puissants et dotés d'une activité spécifique dans les organes impliqués, ciblant la transactivation ou la transrépression des gènes souhaités, tout en évitant celles des gènes à l'origine d'effets secondaires [10]. Le développement des SPPARMa a été basé sur l'identification de modulateurs sélectifs des récepteurs nucléaires ou SNuRMs, co-activateurs ou co-répresseurs, avec un schéma de liaison approprié qui produit un changement de conformation adéquat dans le RN activé (**Figure 3**).

Parmi les agonistes des PPAR, l'analyse aux rayons X des structures co-cristallines [PPAR+agoniste] a permis de mieux comprendre comment ils activent les RN au niveau moléculaire. Des mécanismes communs d'activation ont été identifiés, notamment le domaine de fonction d'activation 2

Figure 1:

Actions et bénéfices des isoformes PPAR sur l'athérogenèse.

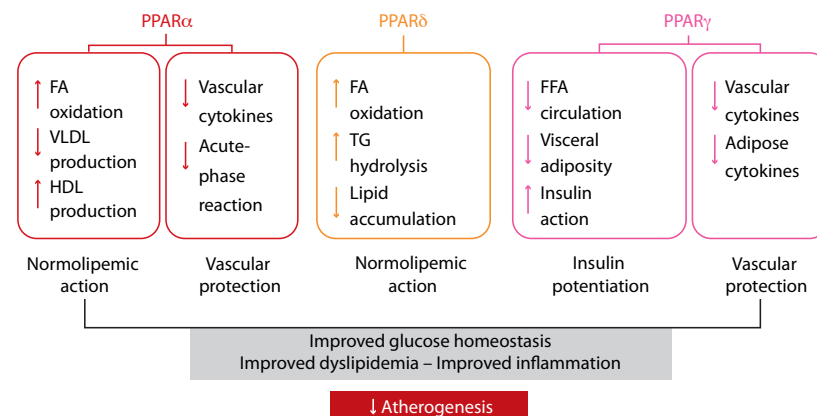
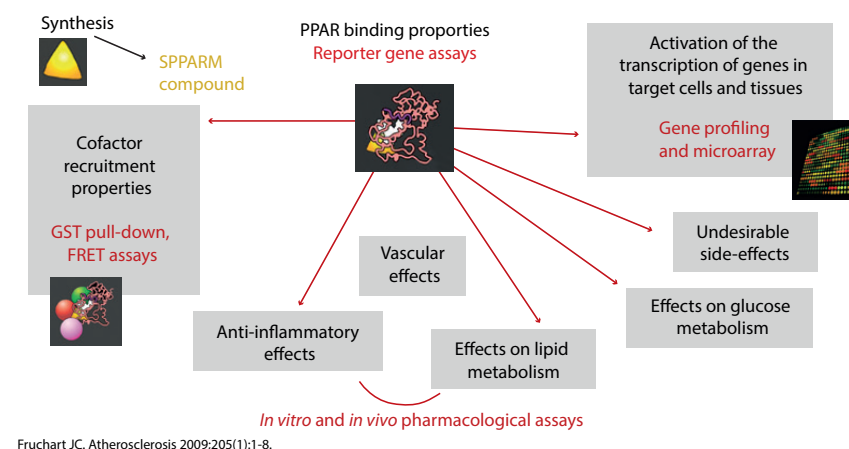


Figure 2:

Profilage pharmacologique d'un composé SPPARM.



(AF-2), qui régule une activation ligand-dépendante via une interaction avec des co-activateurs du RN. L'AF-2 est stabilisé par la fixation des agonistes à la poche de fixation du ligand (LBP) au niveau du domaine de liaison au ligand des PPAR ou LBD. Cette stabilisation facilite le recrutement de différents co-activateurs des PPAR. Malgré ces points communs, la configuration du LBP diffère selon les sous-types de PPAR. Il en résulte que l'affinité des agonistes PPAR pour les sous-types de RN peut être modulée par leur structure chimique [11].

Le pemafibrate a été identifié comme un SPPARMa prometteur et très puissant

(> 2.500 fois plus que le fénofibrate) parmi des centaines de candidats moléculaires, **présentant à la fois l'efficacité souhaitée, des effets pléiotropes avantageux, et étant dénué des effets secondaires connus des fibrates conventionnels** [12-16]. Le Pr Shitano et son équipe ont déterminé, à partir de la structure cristalline du complexe [PPAR α /LBD/pemafibrate/peptide coactivateur-1 du récepteur des stéroïdes [SRC1]], que le pemafibrate a une forme en «Y» qui se lie entièrement au LBD, cette structure correspondant précisément à la forme et à la taille du LBP. Ces analyses cristallographiques indiquent que les groupes chimiques



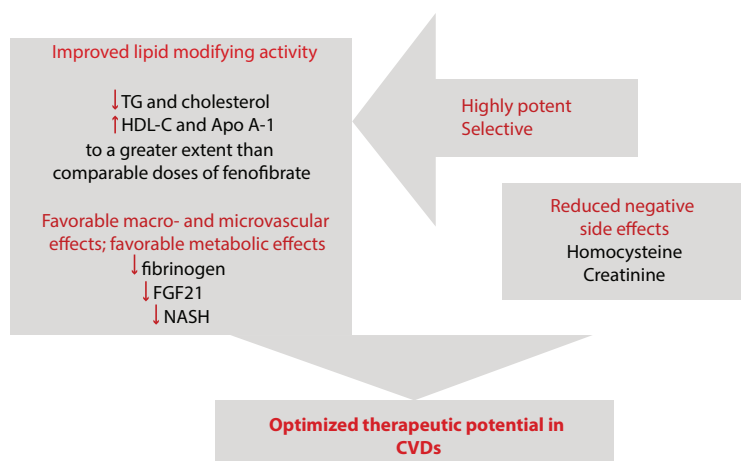
du pemafibrate occupent trois sites du LBP (correspondant à l'empreinte en «Y»), alors que le fénofibrate, molécule linéaire, ne se lie au PPAR α que par deux de ces trois sites de fixation [1, 5, 11].

Ces analyses structurales ont enfin montré que la conformation du groupe phénoxyalkyle du pemafibrate était flexible en l'absence du SRC1. Ceci contribue à faciliter l'ajustement du complexe [pemafibrate/PPAR] en réponse aux changements structuraux induits par la liaison de différents co-activa-

glucidique et la fonction hépatique. Le concept du SSPARMa, illustré par la découverte du pemafibrate, montre qu'il est possible de cibler, à l'aide d'un agent unique sélectionné et adapté en fonction des effets thérapeutiques recherchés, non seulement la DA chez des patients à haut risque CV, mais également une série de composants du risque résiduel non liés au LDL-C, notamment les TRL et leurs remnants, l'inflammation subclinique, la stéatohépatite non alcoolique (NASH), voire certaines complications microvasculaires du diabète (Figure 3).

Figure 3:

L'agoniste SSPARMa idéal contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires.



teurs. Ces recherches ont montré que l'accumulation d'interactions hydrophobes des résidus du LBP améliore l'interaction entre le pemafibrate et le PPAR α , contrairement au fénofibrate. Tous ces éléments font que le pemafibrate, en tant que SSPARMa, est nettement plus puissant que le fénofibrate en tant qu'agoniste conventionnel PPAR α .

Des études précliniques ont montré que le pemafibrate module les gènes impliqués dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines (VLDLR et ABCA1), l'inflammation, le système immunitaire inné (MBL2), et le métabolisme énergétique (FGF21), à la base d'effets hypolipémiants, anti-inflammatoires, et également en lien avec l'homéostasie

Le pemafibrate a été développé par la firme japonaise Kowa. **Chez l'homme, les essais cliniques ont mis en évidence une diminution importante et soutenue du nombre de TRL chez des patients atteints de DA, avec ou sans DT2. Le pemafibrate diminue nettement plus les TG et augmente davantage le HDL-C que le fénofibrate, et ce sans effets secondaires rénaux ou hépatiques.** Une étude chez des sujets japonais avec DA (TG > 200mg/dL et HDL-C < 50mg/dL chez les hommes et < 55mg/dL chez les femmes) a montré une forte diminution des TG (de ~45%) sous pemafibrate 0,2 ou 0,4mg/j, nettement supérieure à celle obtenue sous fénofibrate 100mg par jour. **Le pemafibrate est également efficace sur**

d'autres composants de la DA, réduisant le VLDL-C (-43 à -48%), le cholestérol remnant (-48 à -50%), l'apolipoprotéine B100 et l'apolipoprotéine CIII, tout en augmentant le HDL-C (de 14 à 21%) et en diminuant la proportion des LDLs petites et denses. Dans toutes ces études, la prise de pemafibrate a été bien tolérée, sans élévation de créatinémie, et cette prise était associée à une diminution des enzymes hépatiques. Sous pemafibrate, on a également noté une diminution de l'**hyperlipidémie postprandiale** et de certains **marqueurs inflammatoires** (amyloïde A et CRP). Le pemafibrate à la dose de 0,4mg/j était d'une efficacité similaire chez des patients japonais avec DT2 et hypertriglycéridémie (≥ 150 mg/dL), chez lesquels sa prise entraînait une diminution substantielle des TG et des TRL. Le traitement par pemafibrate était également associé à une **réduction de la glycémie à jeun, de l'insulinémie, et de la résistance à l'insuline** évaluée selon le modèle HOMA. Dans une étude de clamps hyperinsuliniques/euglycémiques chez des sujets avec hypertriglycéridémie et résistance à l'insuline, le traitement par pemafibrate a amélioré l'absorption hépatique du glucose et la sensibilité à l'insuline, effets attribués en première hypothèse à l'élévation de la β -oxydation des acides gras, à la diminution de la dysfonction hépatique liée à la NASH, voire à l'augmentation du FGF21. Ces résultats suggèrent des effets pléiotropiques bénéfiques de la molécule au-delà de la réduction des lipides, en accord avec la pharmacologie d'une activation sélective des PPAR α [17-21].

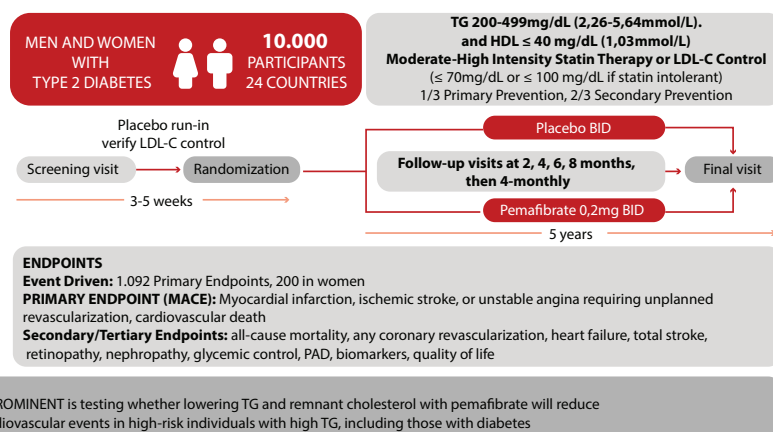
Les données regroupées d'essais cliniques ont confirmé le rapport bénéfice-risque favorable du pemafibrate. Dans une analyse incluant 1.253 patients avec DA inclus dans six essais cliniques (dont 677 sous statines), le pemafibrate 0,4mg/j entraînait une diminution des TG, de l'ordre de 50%, indépendamment de la statine, avec un effet hypo-triglycéridémiant observé chez > 95% des patients [19]. Dans cette meta-analyse, le cholestérol remnant diminuait également dans une même proportion (~50%) sous pemafibrate. L'étude PROVIDE a confirmé l'efficacité et l'innocuité à long terme du pemafibrate à la dose de 0,2 ou 0,4mg/j

Figure 4:

Conception de l'étude d'événements cardiovasculaires incidents PROMINENT.

The test of causality: PROMINENT

PROMINENT: study design



Pradhan AD, et al. Am Heart J 2018;206:80-93.

pendant 52 semaines chez des patients DT2 hypertriglycéridémiques. La diminution des TG et du remnant cholestérol sous pemaifibrate, de l'ordre de ~50%, était stable tout au long du suivi, tout comme la diminution de l'insulinémie à jeun et de la résistance à l'insuline mesurée par HOMA.

Le traitement par pemaifibrate améliorait par ailleurs les tests de fonction hépatique (alanine aminotransférase et γ -glutamyl transférase) et n'a pas été associé à des

augmentations cliniquement significatives des CPK ou de la créatinine sérique, ce qui confirme le profil de sécurité favorable de ce SPPARMa. Le pemaifibrate est métabolisé au niveau du foie et excrété dans la bile. Il peut ainsi être utilisé en toute sécurité chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, comme le confirment les essais cliniques. Le pemaifibrate est généralement bien toléré, et présente un profil de sécurité rénale et hépatique favorable, même chez des patients avec

insuffisance rénale légère à modérée [15, 20]. Il n'existe pas d'interactions avec la prise concomitante de statines. Le pemaifibrate est approuvé et commercialisé depuis 2018 au Japon, sous le nom de Parmodia®, pour le traitement de l'hyperlipidémie, y compris l'hyperlipidémie familiale [22].

Étant donné que ce SPPARMa a un impact favorable sur le métabolisme des lipoprotéines et l'inflammation, le pemaifibrate pourrait offrir un **potentiel thérapeutique additionnel dans la NAFLD/NASH**, au vu de résultats prometteurs des modèles expérimentaux de NASH et de la réduction soutenue des enzymes hépatiques observée dans les essais cliniques [20]. Ce SPPARMa fait l'objet d'un essai clinique dédié en cours chez des patients NAFLD (NCT03350165).

L'étude internationale à grande échelle PROMINENT (Pemaifibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes - NCT03071692) permettra de déterminer si la prise de ce SPPARMa, en plus d'un traitement par statine, réduit l'incidence des événements CV (infarctus du myocarde, AVC, décès CV, et revascularisation coronaire) chez des diabétiques de type 2 ayant tous une DA à l'inclusion (Figure 4). Les résultats de PROMINENT (fin du suivi prévue pour Mai 2022) montreront si cette nouvelle classe SPPARMa, dont le pemaifibrate est l'agoniste le plus avancé, réduit le risque CV résiduel [23].

Références

- Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators (SPPARMs): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor γ -agonists. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:82.
- Nordstgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016;118:547-63.
- Nordstgaard BG, Hermans MP, Fruchart JC. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. Residual Risk Reduction Initiative - R3i Foundation ed. 2021. pp 96. www.r3i.org
- Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. Diabetologia. 2011;54:280-90.
- Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMa) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. Cardiovasc Diabetol 2019;18:71.
- Yamazaki Y, Abe K, Toma T, et al. Design and synthesis of highly potent and selective human peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists. Bioorg Med Chem Lett. 2007;17:4689-93.
- Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARMa), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. Atherosclerosis. 2016;249:36-43.
- Fruchart JC. Pemaifibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:124.
- Kawasaki M, Kambe A, Yamamoto Y, et al. Elucidation of molecular mechanism of a Selective PPAR α Modulator, Pemaifibrate, through combinational approaches of X-ray crystallography, thermodynamic analysis, and first-principle calculations. Int J Mol Sci. 2020;21:361.
- Lewis JS, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. Mutat Res. 2005;591:247-63.
- Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiraja S, et al. Molecular association model of PPAR α and its new specific and efficient ligand, pemaifibrate: Structural basis for SPPARMa. Biochem Biophys Res Commun. 2018;499:239-45.
- Hennuyer N, Duplan I, Paquet C, et al. The novel selective PPAR α modulator (SPPARMa) pemaifibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2016;249:200-8.
- Yamashita S, Arai H, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S; K-877 Study Group. Effects of pemaifibrate (K-877) on cholesterol efflux capacity and post-prandial hyperlipidemia in patients with atherogenic dyslipidemia. J Clin Lipidol 2018;12:1267-79.
- Yokote K, Yamashita S, Arai H, et al. Long-term efficacy and safety of pemaifibrate, a novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Modulator (SPPARMa), in dyslipidemic patients with renal impairment. Int J Mol Sci. 2019;20.
- Fruchart JC, Hermans MP, Fruchart-Najib J. Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulators (SPPARMs): new opportunities to reduce residual cardiovascular risk in chronic kidney disease? Curr Atheroscler Rep. 2020;22:43.
- Fruchart JC, Hermans MP, Fruchart-Najib J, Kodama T. Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulators (SPPARMs) in the metabolic syndrome: is pemaifibrate light at the end of the tunnel? Current Atherosclerosis Reports 2021;23:3.
- Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Effects of pemaifibrate, a novel selective PPAR α modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care. 2018;41:538-46.
- Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Efficacy and safety of pemaifibrate in people with type 2 diabetes and elevated triglyceride levels: 52-week data from the PROVIDE study. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1737-44.
- Yamashita S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemaifibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator (SPPARMa): pooled analysis of phase 2 and 3 studies in dyslipidemic patients with or without statin combination. Int J Mol Sci. 2019;20:706.
- Sasaki Y, Asahiyama M, Tanaka T, et al. Pemaifibrate, a selective PPAR α modulator, prevents non-alcoholic steatohepatitis development without reducing the hepatic triglyceride content. Sci Rep. 2020;10:7818.
- Matsuba I, Matsuba R, Ishibashi S, et al. Effects of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- γ modulator, pemaifibrate, on hepatic and peripheral glucose uptake in patients with hypertriglyceridemia and insulin resistance. J Diabetes Investig. 2018;9:1323-32.
- Blair HA. Pemaifibrate: first global approval. Drugs 2017;77:1805-10.
- Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemaifibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. Am Heart J. 2018;206:80-93.