

Highlight anniversaire: diabétologie

Traitement du diabète en mutation – évolution et révolution axées sur les personnes touchées

Dr méd. Vera Lehmann, Prof. Dr méd. Dr phil. Lia Bally, Prof. Dr méd. Christoph Stettler, Prof. Dr méd. Markus Laimer

Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus, Inselspital Bern, Bern



Vera Lehmann

Pour le 20^e anniversaire du *Forum Médical Suisse*, nous posons un regard rétrospectif sur l'histoire du traitement du diabète et nous nous concentrons sur les principales avancées de la recherche sur le diabète au cours des 20 dernières années.

100 ans d'insuline

L'an 2021 est une année d'anniversaire à double titre: nous fêtons les 20 ans du *Forum Médical Suisse* et les 100 ans de l'insuline. Depuis l'introduction de l'insulinothérapie en 1921, le traitement du diabète n'a cessé de s'améliorer. Les 20 dernières années, en particulier, ont apporté des évolutions majeures aux personnes touchées et à leurs équipes thérapeutiques. Nous abordons dans cet article les principales innovations dans les domaines des analogues de l'insuline, des antidiabétiques non insuliniqes, de la mesure du glucose et des antidiabétiques non insuliniqes, de la surveillance du glucose continue et des systèmes d'administration d'insuline.



Lia Bally

Nouveaux principes actifs, surveillance continue du glucose et systèmes en boucle fermée

Sur les quelques 460 millions de personnes atteintes de diabète sucré à travers le monde, environ 30% se qualifient pour une insulinothérapie. Pour les personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1), l'insuline reste une composante essentielle du traitement, même 100 ans après sa première application thérapeutique. Les premiers analogues de l'insuline à action rapide et à action prolongée ont été introduits en Suisse il y a environ 20 ans. Les dernières évolutions comprennent les analogues à action ultrarapide, qui se caractérisent par un début et une fin d'action encore plus rapides de l'insuline et réduisent davantage les pics glycémiques postprandiaux et les hypoglycémies liées à un excès d'insuline. Les dernières insulines basales à action ultra-longue diminuent les hypoglycémies grâce à des durées d'action plus longues et des profils d'action plus stables. En dépit



Christoph Stettler



Markus Laimer

de toutes ces évolutions, il n'est toujours pas possible de simuler correctement le rapport physiologique 3:1 de l'exposition à l'insuline du foie et des tissus périphériques avec l'insulinothérapie sous-cutanée. Des alternatives comme l'insuline inhalée ne sont pas encore autorisées en Suisse, et d'autres formulations telles que les insulines orales ou les insulines hépatiques spécifiques font actuellement l'objet de recherches.

Les antidiabétiques non insuliniqes ont eux aussi suivi de grandes évolutions au cours des 20 dernières années. Avant l'an 2000, le traitement du diabète de type 2 (DT2) était caractérisé par les biguanides, les sulfonylurées, les glinides et les glitazones. Alors que la metformine est toujours établie comme traitement de première ligne du DT2, le répertoire de traitements adjuvants s'est étoffé de trois classes de principes actifs: les inhibiteurs de la DDP-4 (DPP-4i), les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1-RA) et les inhibiteurs du SGLT-2 (SGLT-2i). Le décodage de l'effet de l'incrétine (stimulation glucodépendante de la sécrétion d'insuline endogène par des hormones intestinales après administration orale de glucose) a pavé la voie au développement des GLP-1-RA et DPP-4i. Les GLP-1-RA sont justement de plus en plus utilisés en raison de leurs puissants effets sur le contrôle de la glycémie et des effets positifs sur la réduction du poids et les facteurs de risque cardiovasculaire. En raison de leur effet positif en termes de réduction du poids, les GLP-1-RA ont également fait leur place dans le traitement de l'obésité. Depuis avril 2020, le liraglutide est pris en charge par les caisses maladie en tant que pharmacothérapie adjuvante pour la réduction du poids chez les personnes ayant un indice de masse corporelle (IMC) de ≥ 35 kg/m² (ou ≥ 28 kg/m² en présence de comorbidités) en association avec la restriction calorique et la promotion de l'activité physique.

Les SGLT-2i constituent une autre classe de principe actif d'apparition récente. Outre une baisse significative (en moyenne -0,6% pour le DT2) de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), des effets cardio- et néphroprotecteurs ont également été mis en évidence. Depuis août 2020, la dapagliflozine est donc également autorisée chez les personnes non diabétiques comme traitement complémentaire de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] ≤40%) ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale chronique afin de réduire le risque de progression de la maladie. De plus, les personnes atteintes de DT1 pourraient également, sous certaines conditions, tirer des bénéfices d'un traitement adjuvant par SGLT-2i. Le traitement par dapagliflozine a entraîné une baisse moyenne de l'HbA_{1c} de 0,4%, ainsi qu'une réduction des variations glycémiques, du besoin d'insuline et du poids, sans pour autant augmenter le risque d'hypoglycémie. En conséquence, jusqu'à récemment, la dapagliflozine adjuvante était également autorisée sous certaines conditions par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) chez les patients atteints de DT1; en Suisse, il n'y a à ce jour aucune autorisation en ce sens. Toutefois, l'autorisation européenne a été levée fin octobre car l'entreprise responsable et l'EMA ont considéré les risques d'acidocétose comme trop importants.

La surveillance continue du glucose (SCG) s'est établie comme autre pierre angulaire du traitement moderne du diabète. Nous faisons la distinction entre les systèmes de SCG qui envoient en continu des mesures à un récepteur et les systèmes de «Flash Glucose Monitoring» (FGM), avec lesquels les valeurs du glucose doivent être consultées activement avec un lecteur. La mesure du glucose se fait donc dans le tissu adipeux sous-cutané au moyen d'un capteur filiforme avec une pellicule enzymatique. Par rapport aux mesures classiques de la glycémie capillaire, les systèmes de SCG et de FGM fournissent une évolution dynamique du

glucose, ce qui permet aux personnes touchées d'anticiper les variations et d'intervenir sur le plan thérapeutique. Dans la pratique clinique, il apparaît que les personnes touchées sont plus sûres d'elles et plus motivées à contrôler leur diabète en utilisant ces systèmes. En outre, les systèmes de SCG et de FGM permettent aux équipes thérapeutiques de recenser de manière plus exhaustive le contrôle du diabète et d'adapter le traitement de manière plus précise à la situation donnée. Différentes études ont montré une amélioration du contrôle glycémique avec réduction des hypoglycémies avec les systèmes de SCG et de FGM.

Dans le traitement du DT1, les pompes à insulines constituent désormais le traitement de premier choix. L'association de pompes à insuline à des systèmes de SCG avec intégration d'algorithmes de contrôle a conduit au développement de systèmes en boucle fermée (fig. 1) qui ont révolutionné l'insulinothérapie au cours de la dernière décennie. Ces boucles fermées permettent une administration d'insuline automatisée et adaptée aux besoins, avec pour objectif d'améliorer le contrôle du glucose et de réduire le fardeau thérapeutique des patients. On distingue ici deux types de systèmes: les systèmes «Fully Closed-Loop» (FCL), qui sont autonomes, et les systèmes «Hybrid Closed-Loop» (HCL), qui ont besoin d'une action de l'utilisateur à l'instar des annonces de repas. Actuellement, aucun système FCL n'est autorisé en Suisse, mais il existe de solides preuves qui montrent que ces systèmes améliorent de façon significative le contrôle du glucose en contexte stationnaire [1], en cas d'alimentation (par) entérale [2], ou chez les patients dialysés. En revanche, depuis quelques années, différents systèmes HCL sont disponibles dans le commerce et sont utilisés avec grand succès en premier lieu dans le DT1.

Evaluation et résumé

Parmi les principales évolutions du traitement du diabète au cours des 20 dernières années figurent les nouveaux analogues de l'insuline à pharmacocinétique optimisée, les antidiabétiques non-insuliniques avec effets positifs supplémentaires sur les comorbidités, la surveillance continue du glucose et les systèmes en boucle fermée/hybrides avec administration d'insuline adaptative. Pour les personnes atteintes de diabète, ces progrès conduisent à plus d'autonomie et de responsabilisation à de nombreux égards et dans tous les domaines de la vie. Malgré toutes ces évolutions, les mesures relatives au mode de vie comme la promotion de l'activité physique et l'optimisation de l'alimentation restent des éléments centraux du traitement du diabète qui ne devraient jamais être négligés dans le

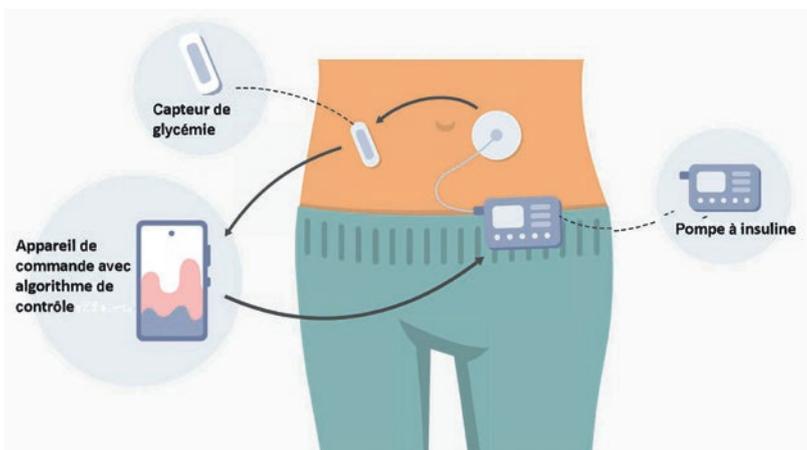


Figure 1: Représentation schématique d'un système en boucle fermée.

dialogue avec le patient, en plus de la multitude de nouvelles options thérapeutiques.

Perspectives d'avenir

Le développement d'analogues de l'insuline à action encore plus prolongée est très prometteur, notamment sous la forme d'une insuline basale prise une fois par semaine [4]. Dans le domaine des antidiabétiques non-insuliniques, l'association des hormones intestinales GLP-1 et GIP ayant des effets puissants sur le contrôle du glucose et la réduction du poids est actuellement étudiée en recherche [5]. Outre les évolutions médicamenteuses et technologiques, la recherche se poursuit également dans le domaine de la transplantation d'îlots, par exemple avec des îlots encapsulés. Les systèmes en boucle fermée sont de plus en plus ergonomiques et sont encore améliorés grâce à des capteurs SCG plus précis, des analogues de l'insuline qui agissent encore plus rapidement, l'administration d'hormones comme le glucagon ou les analogues de l'amyline («multiple-hormone artificial pancreas»), ou encore l'intégration de données relatives à l'activité

physique et à l'alimentation. L'analyse de données intégrative nous permet déjà actuellement de profiter de méthodes d'intelligence artificielle (IA). Les nouvelles technologies génèrent des quantités croissantes de données, dans lesquelles des méthodes d'IA reconnaissent des schémas complexes et soutiennent les personnes touchées et leurs équipes thérapeutiques en tant que systèmes d'aide à la prise de décision. Par ailleurs, la numérisation permet de développer des applications en télé médecine qui peuvent, sur la base des données collectées, émettre des recommandations thérapeutiques pour les patients et ce, sans délai. Même si l'IA et la numérisation demandent dans un premier temps de répondre à certaines questions d'ordre réglementaire et liées à la protection des données, elles ouvrent de grandes opportunités et possibilités et ce, pour le plus grand bien des patients diabétiques.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08974>.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Markus Laimer
Universitätsklinik für
Diabetologie, Endokrinologie,
Ernährungsmedizin und
Metabolismus
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 15
CH-3010 Bern
markus.laimer[at]insel.ch

Avoir de l'énergie. Se réjouir à l'avance.

Grâce à **Magnésium-Diasporal® 100 CitraCaps** et sa biodisponibilité exceptionnelle³, les performances sont rapidement et efficacement au rendez-vous, quand vos patientes en ont besoin.

Cette **capsule au goût neutre** et avec 100% de citrate de magnésium et la **seule admise par les caisses maladie** couvre l'augmentation des besoins pendant la grossesse et l'allaitement.

Magnésium-Diasporal® 100 CitraCaps

- goût neutre¹
- admis par les caisses maladie²
- seulement 1 x 3 capsules par jour¹

Une performance approuvée dans une nouvelle forme galénique.

NOU-
VEAU



admis par les caisses maladie

1) Information professionnelle Magnésium-Diasporal® 100 CitraCaps sous www.swissmedinfo.ch 2) Liste des spécialités de l'OFSP sous www.spezialitaetenliste.ch 3) Walker AF et al. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double blind study. Mag Research 2003;16:183-191

Résumé de l'information aux professionnels: Magnésium-Diasporal® 100 CitraCaps, capsules / Magnésium-Diasporal® 300, granulés / Magnésium-Diasporal® 300 sans sucre, granulés. **Principe actif:** Magnesium ut Magnesium citras; 100mg Magnesium (= 4.0mmol) par capsule resp. 301 mg Magnesium (= 12.4mmol) par sachet. **Indication:** Prophylaxie et traitement des troubles du rythme à caractère tachycardique, en cas de maladie coronarienne, hyperexcitabilité neuromusculaire, syndrome tétanique, contractures musculaires, myosite ossifiante, prophylaxie des récurrences des urolithiases oxalocalciques, pré-éclampsie, éclampsie, carences en magnésium, lors de besoins accrus en magnésium. **Posologie:** Adultes et adolescents dès 12 ans 1 x 3 capsules resp. 1 sachet par jour. Durée du traitement: au moins 6 semaines. **Contre-indications:** Insuffisance rénale aiguë ou chronique, prédisposition à la lithiase phospho-ammoniacomagnésienne; excrucosose. **Précautions:** En cas de troubles bradycardiques de la conduction intracardiaque, en cas d'insuffisance rénale. **Interactions:** Tétracyclines, fluorures, cholécalférol. **Grossesse/Allaitement:** peut être administré. **Effets indésirables:** occasionnels: des selles molles. **Présentation:** Emballage de 120 capsules resp. 20 et 50 sachets; Liste: B; remboursé; Doetsch Grether AG, 4051 Bâle; mise à jour de l'information: août 2017. Pour des informations détaillées, voir www.swissmedinfo.ch.

DG
DOETSCH GRETHER
PHARMA - OTC - CONSUMER CARE