

# Quand les rêves se cristallisent

Prof. Dr méd. Gérard Waeber

Rédacteur Forum Médical Suisse

Dans les années 1990, un de mes collègues Professeur de cardiologie me défait quant aux bénéfices si réduits des interventions des diabétologues pour leurs patients souffrant de maladies cardio-vasculaires. A l'époque seules quelques rares études telles que la DIGAMI publiée en 1994 dévoilaient une réduction de la mortalité chez les patients diabétiques lors d'un contrôle strict de la glycémie en phase aigüe d'un infarctus [1]. Toutefois, ces résultats sont aujourd'hui un peu surprenants, car de nombreuses études plus récentes (ACCORD, ADVANCE, VADT) n'ont pas montré d'impacts significatifs d'un contrôle glycémique strict sur la mortalité. Une explication potentielle à ces résultats discordants est possiblement en relation avec un contrôle glycémique moins bon à l'admission des patients dans la première étude DIGAMI (8,2% d'hémoglobine A1c [HbA1c]).

Le message de ces observations est de reconnaître que depuis plus de vingt ans, le contrôle glycémique est nettement plus performant avec notamment à disposition un arsenal thérapeutique extraordinaire. V. Lehmann, L. Bally, C. Stettler et M. Laimer ont élégamment résumé la révolution des approches thérapeutiques du diabète ces vingt dernières années dans ce numéro spécial anniversaire du *Forum Médical Suisse* [2]. La place des agonistes du GLP-1, des inhibiteurs du SGLT-2 et des nouvelles technologies de contrôle glycémique, notamment «closed-loop» system, sont des exemples spectaculaires des innovations récentes. Ce qui est d'autant plus impressionnant, c'est que ces thérapies innovantes ont des impacts majeurs non seulement chez les patients diabétiques, mais également chez les patients non diabétiques. Ainsi les inhibiteurs du SGLT-2 font aujourd'hui partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque et les agonistes du GLP-1 sont actuellement la première ligne thérapeutique de l'obésité.

Mon ancien collègue cardiologue pourrait aujourd'hui remettre en question ses affirmations. Les innovations dans le domaine de la diabétologie sont tout simplement extraordinaires et sauvent des vies dans le domaine cardiovasculaire.

S'il faut reconnaître que les innovations sont magnifiques, il ne faut pas oublier qu'elles ne furent pas faciles, car les échecs furent nombreux [3]. On peut citer le retrait des agonistes de PPAR $\gamma$  (glitazones) pour

des effets secondaires cardiovasculaires et la survenue de fractures osseuses. On peut mentionner le développement de molécules innovantes telles que les inhibiteurs de glucagon, les activateurs de la glucokinase ou les inhibiteurs de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase qui sont toutes des cibles thérapeutiques pertinentes. Malheureusement, tous les programmes de développement de ces médicaments ont été arrêtés en raison de la survenue d'effets secondaires. L'adage de Steve Jobs «Innover, c'est savoir abandonner des milliers de bonnes idées» est donc tout à fait pertinente.

Mais on peut continuer à rêver [3]. Les innovations à venir dans le domaine de la diabétologie sont encourageantes. Citons les agonistes du «Fibroblast Growth factor 21» (FGF21) dont l'impact sur le contrôle glycémique et la perte de poids semble excellent. D'autres molécules telles que les agonistes des récepteurs du N-méthyl-aspartate, ainsi que la place de l'imatinib et du ranolazine dans le contrôle glycémique sont prometteurs. Sans compter que les agonistes du «Gastric inhibitory peptide» (GIP) sont un ajout au traitement des agonistes du GLP-1 et semblent une élégante approche thérapeutique. Si nous fêtons cette année les cent ans de la découverte de l'insuline, un traitement qui a sauvé un nombre incroyable de vies humaines, on se doit de citer les dernières nouveautés en parlant d'insulines «intelligentes» («smart insulins»). Les développements technologiques ont permis la cristallisation de molécules d'insuline enrobées dans des gels déshydratés ou dans des vésicules spécifiques les empêchant d'être biologiquement actives dans un milieu normoglycémique. Dès la présence d'une hyperglycémie sanguine, ces gels déshydratés ou ces parois membraneuses de vésicules se désagrègent et permettent la libération de l'insuline. Ces progrès technologiques sont spectaculaires puisqu'ils permettraient de libérer de l'insuline uniquement au moment où les patients sont en état d'hyperglycémie et cela permettrait donc d'éviter les risques d'hypoglycémie si redoutés. Longue vie aux innovations qui permettent de cristalliser des espoirs pour accompagner nos patients souffrant de diabète.

## Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09036>.



Gérard Waeber