

COLLOQUE 2017

MÉDECINE DE PRÉCISION ET THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES :
RÉALITÉS ET PERSPECTIVES

**Réalités et perspectives de la médecine de précision.
Diabète de type 2 et hypercholestérolémie**

André J. Scheen, Liège

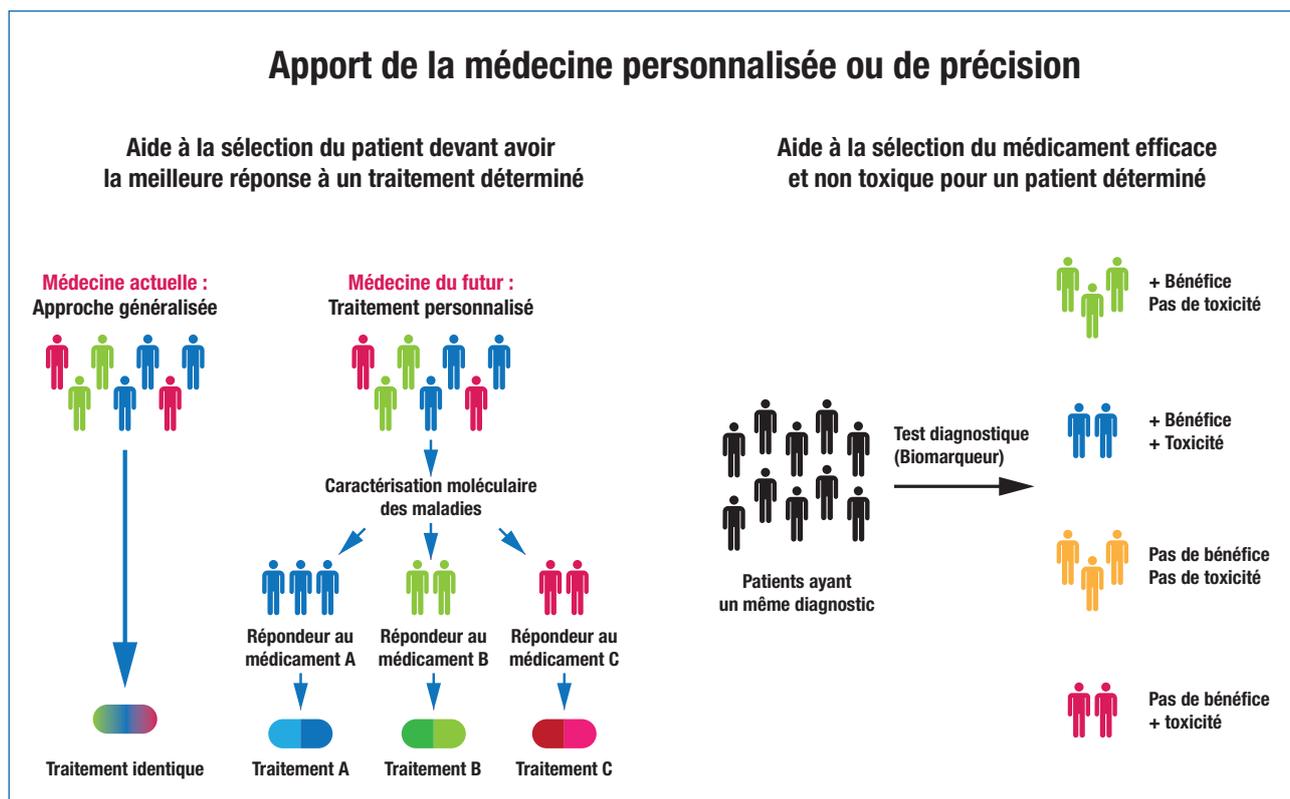
Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent toujours la principale cause de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés. Parmi les principaux facteurs de risque, hormis le tabagisme, figurent le diabète de type 2 et la dyslipidémie, dont, principalement, l'hypercholestérolémie à prédominance LDL (« Low-Density Lipoprotein »). Dans les deux cas, l'anomalie métabolique résulte, le plus souvent, de la conjonction d'une prédisposition génétique et d'un environnement défavorable, caractéristique de ce qu'il est convenu d'appeler les maladies complexes^[1]. Par ailleurs, le rôle de l'épigénétique dans le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires suscite un intérêt croissant^[2,3]. Si une meilleure hygiène de vie est le fondement de la stratégie thérapeutique, le recours à diverses interventions pharmacologiques s'avère, très souvent, indispensable pour améliorer le pronostic en termes de qualité et d'espérance de vie.

La médecine personnalisée vise à mieux cibler la pharmacothérapie en fonction des caractéristiques individuelles du patient de façon à optimiser les bénéfices et à minimiser les risques. En effet, les patients atteints d'une maladie comme le diabète de type 2 sont caractérisés par une grande hétérogénéité, tant en ce qui concerne la physiopathologie que la réponse thérapeutique. Actuellement, la stratégie pragmatique consiste à donner le même médicament à l'ensemble des patients, qui, inévitablement, comporte un mélange de bons et de mauvais répondeurs, avec donc une réponse finale moyenne relativement mitigée. A l'inverse, la médecine personnalisée ou de précision consiste à repérer, au préalable grâce à des biomarqueurs, les patients les plus aptes à bénéficier d'un médicament judicieusement sélectionné et de ne pas donner ce même médicament aux autres patients qui n'offrent pas les caractéristiques prédictives d'une bonne réponse (cf. Fig. 1). Cette stratégie d'optimisation thérapeutique permet d'éviter le cheminement « essai-erreur », trop souvent rencontré dans la pratique clinique. La médecine personnalisée doit être complémentaire de la médecine conventionnelle et de la médecine factuelle^[4]. Sa mise en pratique représente, cependant, un nouveau défi pour le clinicien^[5]. Nous décrirons quelques avancées récentes concernant la médecine personnalisée ou de précision dans le traitement du diabète de type 2 et de l'hypercholestérolémie.

Figure 1 : Principes de la médecine personnalisée ou de précision, en comparaison avec l'approche thérapeutique conventionnelle.



DIABÈTE DE TYPE 2 ET MÉDECINE DE PRÉCISION

Le diabète de type 2 représente la forme la plus commune de diabète sucré et atteint environ 5 % de la population, mais plus de 10 % au-delà de 65 ans. Il est grevé d'une morbi-mortalité importante, avec des atteintes de microangiopathie (rétinopathie, néphropathie) et de macroangiopathie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Environ deux tiers des patients atteints d'un diabète de type 2 vont décéder d'une maladie cardiovasculaire.

Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène comportant plusieurs dysfonctionnements, dont, principalement, un déficit relatif de la fonction insulinosécrétoire et une insulino-résistance. D'autres anomalies ont cependant été rapportées ciblant différents organes : le pancréas (hypersécrétion de glucagon), le foie, le tissu adipeux, l'intestin et le rein^[6]. Le diabète de type 2 est donc une maladie très hétérogène. L'expérience acquise avec les diabètes monogéniques de type MODY (« Maturity-Onset Diabetes of the Young ») devrait permettre de mieux démembler le diabète de type 2 commun de l'adulte à l'avenir et contribuer à la mise en route d'une médecine de précision^[7]. Le succès thérapeutique le plus spectaculaire a été la possibilité de remplacer des injections quotidiennes d'insuline par la simple prescription d'un comprimé de sulfamide hypoglycémiant, tout en améliorant le contrôle glycémique. Cela concerne une minorité de patients qui avaient développé un diabète dès l'enfance suite à une mutation de la sous-unité Kir6.2 du canal potassique sensible à l'adénosine triphosphate (ATP) dans les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas^[8].

Outre les mesures hygiéno-diététiques, un nombre croissant d'approches pharmacologiques, ciblant différents mécanismes d'action dans l'un ou l'autre des organes, est disponible pour traiter le diabète de type 2 commun (cf. Fig. 2). Compte tenu de l'hétérogénéité de la maladie, les réponses thérapeutiques à une classe pharmacologique peuvent varier selon les individus. Une approche personnalisée, centrée sur le patient, est recommandée^[9, 10]. Actuellement, dans la pratique clinique, l'approche personnalisée du diabète de type 2 est une approche phénotypique, prenant en compte les caractéristiques cliniques du patient et celles de la maladie (cf. Fig. 3)^[11].

Si cette approche pragmatique est utile pour orienter les choix thérapeutiques, elle présente cependant d'importantes limitations de telle sorte que de nombreux patients restent « résistants » au traitement prescrit^[12].

Figure 2 : Approches pharmacologiques actuellement commercialisées pour le traitement du diabète de type 2, avant un éventuel traitement par insuline.

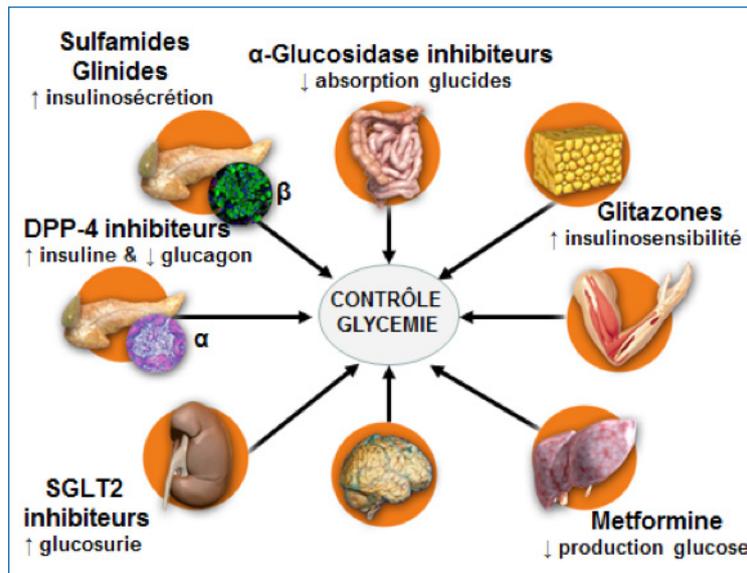
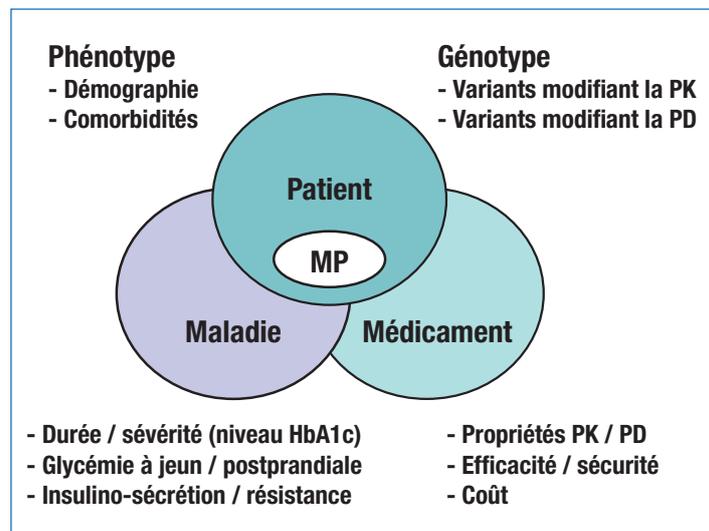


Figure 3 : Médecine personnalisée ou de précision (MP) pour le traitement du diabète de type 2 : à la croisée entre les caractéristiques du patient, de la maladie et du médicament.



PK : pharmacocinétique. PD : pharmacodynamie. HbA1c : hémoglobine glyquée.

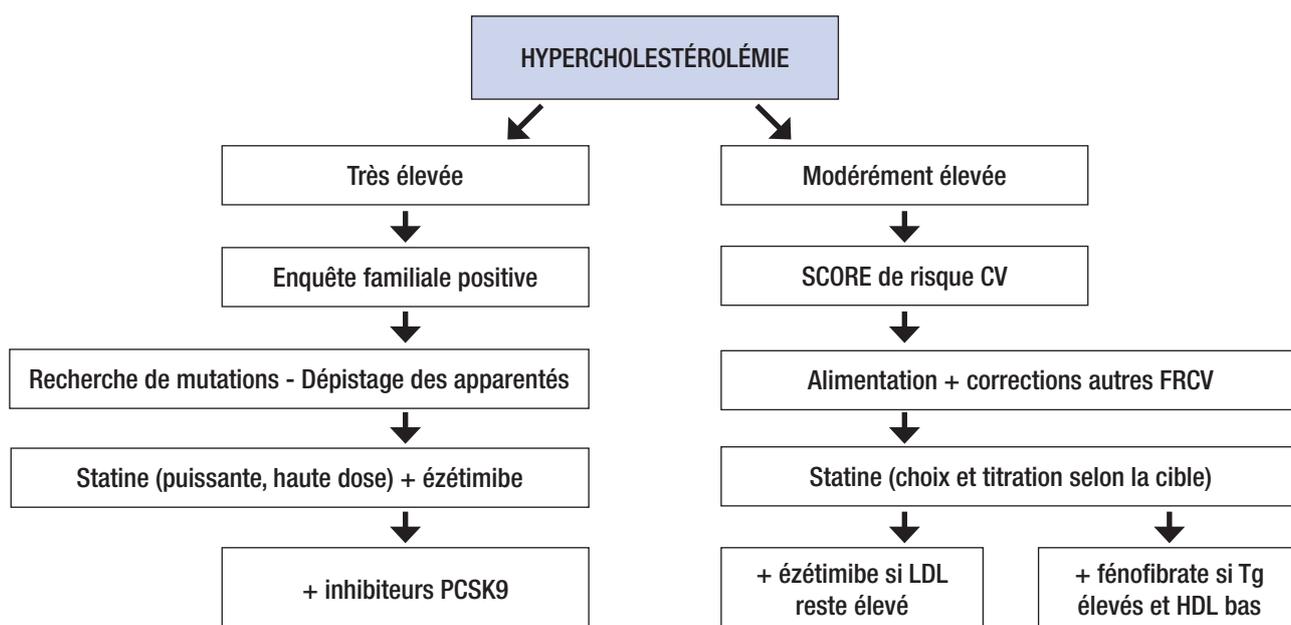
Au cours des dernières années, des efforts importants ont été réalisés pour identifier des marqueurs génétiques susceptibles d'influencer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et, *in fine*, l'efficacité thérapeutique de certains médicaments antidiabétiques^[13]. La metformine est actuellement reconnue comme le médicament de premier choix dans le traitement du diabète de type 2. Des études récentes ont démontré la présence de « variants » dans certains transporteurs ou promoteurs qui conditionnent à la fois l'efficacité anti-hyperglycémiant et la tolérance digestive de ce médicament^[14]. Des « variants » ont également été rapportés conditionnant les réponses aux sulfamides hypoglycémiantes et aux glitazones^[13]. D'autres travaux, plus récents, se sont intéressés à l'hétérogénéité de la réponse à de nouveaux antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), appelés aussi gliptines^[15]. Ces observations ouvrent également la voie à une médecine de précision pour cette nouvelle classe thérapeutique, de plus en plus utilisée en pratique clinique^[10].

Cependant, la contribution de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique à la médecine personnalisée reste actuellement limitée et des progrès importants sont attendus avant de pouvoir mettre en place une approche génotypique, en complément de l'approche phénotypique, en routine clinique^[8]. Il ne fait cependant guère de doute que la médecine de précision va conquérir, tôt ou tard, le domaine du diabète de type 2 et ce nouveau paradigme permettra sans doute de mieux individualiser et optimiser le traitement pharmacologique de cette maladie complexe^[16]. L'apport de l'approche « big data » devrait également contribuer à mieux cerner l'hétérogénéité du DT2 et à reclasser les phénotypes de façon plus appropriée, en faisant appel, notamment, à des biomarqueurs nouveaux et plus performants^[17, 18].

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE ET MÉDECINE DE PRÉCISION

Les dyslipidémies représentent également des troubles métaboliques très hétérogènes qu'il convient de bien disséquer de façon à proposer une approche personnalisée (Figure 4)^[19]. Nous limiterons la thématique au facteur de risque lipidique le mieux étudié, à savoir l'augmentation du taux de cholestérol LDL. Cette anomalie se retrouve dans l'hypercholestérolémie familiale (forme homozygote et plus fréquemment hétérozygote), la plus typique. Depuis les travaux de Brown et Goldstein, récompensés par le prix Nobel de Médecine, cette anomalie génétique est attribuée à un déficit (complet dans les rares formes homozygotes, à 50 % dans les formes hétérozygotes) des récepteurs hépatiques au LDL. Il existe cependant aussi une forme plus commune d'hypercholestérolémie, l'hypercholestérolémie polygénique. Outre les mesures diététiques visant à réduire les apports en graisses saturées et en cholestérol, il existe deux moyens pharmacologiques capables de réduire les taux sanguins de cholestérol. Le premier est de réduire l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire, auparavant par une résine, maintenant par un inhibiteur de la protéine Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), l'ézétimibe. Le second, encore plus efficace, est de bloquer la synthèse hépatique du cholestérol en inhibant l'enzyme HMG-CoA-réductase par les médicaments appartenant à la classe des statines qui permettent d'augmenter substantiellement le nombre de récepteurs LDL à la surface des hépatocytes. Les patients « bons absorbeurs » bénéficieraient davantage d'un inhibiteur de l'absorption tandis que les patients « bons synthétiseurs » répondraient particulièrement bien à un inhibiteur de la synthèse du cholestérol^[20]. Différents biomarqueurs sanguins avaient été proposés pour séparer ces deux catégories de patients, mais ils ne se sont jamais imposés en clinique^[20]. Dans la pratique, les deux approches agissent de façon additive, voire synergique, de telle sorte que les patients les plus hypercholestérolémiques doivent bénéficier de la double intervention pharmacologique.

Figure 4 : Illustration schématique d'une prise en charge individualisée d'une hypercholestérolémie.



CV : cardiovasculaire. FRCV : facteur de risque cardiovasculaire. Tg : triglycérides. LDL : lipoprotéines de faible densité.
HDL : lipoprotéines de haute densité.

Si les statines sont de remarquables médicaments hypocholestérolémiants qui ont largement démontré leur capacité à réduire les événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque, elles sont également grevées d'effets indésirables (en particulier une myopathie) parfois sévères chez certains patients. De plus, leur efficacité peut varier d'un patient à l'autre. Des recherches ont été entreprises pour rechercher des « variants » génétiques (en particulier, génotypes SLC01B1) susceptibles de contribuer à cette diversité dans la réponse et dans la tolérance aux statines. Cette approche devrait permettre de sélectionner les patients candidats à un traitement par statine de façon plus précise, dans une approche personnalisée^[21].

La révolution récente dans le domaine du traitement de l'hypercholestérolémie concerne l'émergence des inhibiteurs de la protéine PCSK9 (« Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 »)^[22]. Cette protéine joue un rôle inhibiteur dans le recyclage des récepteurs hépatocytaires au LDL. Le développement de ces médicaments a été initié suite à la découverte d'une mutation inhibitrice de cette protéine qui s'accompagnait d'un taux plus bas de cholestérol LDL et d'un moindre risque de maladies cardiovasculaires. Suite à cette observation, des anticorps monoclonaux inhibant spécifiquement cette protéine ont été développés, dont deux sont déjà commercialisés (évolocumab et alirocumab). Ces médicaments sont capables de réduire le taux de cholestérol LDL de moitié chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale, et ce, y compris chez des personnes déjà traitées par une statine, grâce à une synergie entre les deux approches, et chez des personnes avec une grande variété de mutations de gènes responsables^[23]. Récemment, les inhibiteurs de la PCSK9 ont apporté la preuve de leur capacité à réduire les événements cardiovasculaires chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale et/ou à très haut risque cardiovasculaire^[24]. Ces résultats ouvrent la voie à des traitements de précision de plus en plus ciblés et efficaces. Reste le problème du coût de ces nouvelles approches thérapeutiques dont l'utilisation doit être intégrée dans une vision pharmaco-économique raisonnée et raisonnable, ciblant en priorité les patients avec le plus haut risque cardiovasculaire^[25].

CONCLUSION

La médecine de précision a fait une percée remarquable dans l'approche thérapeutique de certains cancers, aboutissant à l'émergence de thérapies ciblées. On est encore loin de pareille avancée dans la prise en charge des maladies cardiométaboliques. Il n'empêche que des progrès ont été enregistrés au cours des dernières années dans le traitement du diabète de type 2 et de l'hypercholestérolémie. Une approche dite centrée sur le patient est promulguée dans les recommandations internationales les plus récentes, et la médecine personnalisée ou de précision doit s'inscrire dans cette dynamique et y contribuer largement.

POINTS À RETENIR

- Beaucoup de pathologies chroniques sont des maladies complexes combinant une composante génétique et une composante environnementale. Elles se caractérisent par une grande hétérogénéité qu'il convient de démembrer pour mieux cibler l'approche thérapeutique individualisée.
- La médecine personnalisée ou de précision, grâce aux biomarqueurs prédictifs, vise à sélectionner les patients susceptibles d'avoir la réponse thérapeutique la plus efficace et la plus sûre : le bon médicament pour le bon patient, à la bonne posologie et au bon moment.
- Des progrès ont été réalisés récemment dans la prise en charge du diabète de type 2 et de l'hypercholestérolémie, avec la recherche de marqueurs génétiques ou génotypiques capables de contribuer à améliorer la simple approche phénotypique actuellement appliquée en clinique.
- Cependant, le chemin semble encore long avant de pouvoir réellement appliquer une véritable médecine personnalisée ou de précision dans le diabète de type 2 et les dyslipidémies.

•
Dualités d'intérêt : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.
•

BIBLIOGRAPHIE (les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Scheen AJ, Bours V. Maladies complexes : des interactions gènes-environnement au problème de santé publique. *Rev Med Liege* 2012;67:217-219.
2. Scheen AJ, Junien C. Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liege* 2012;67:250-257.
3. Costantino S, Libby P, Kishore R, et al. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *Eur Heart J* 2017;doi: 10.1093/eurheartj/ehx568. [Epub ahead of print]
4. Scheen AJ. Editorial : Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires. *Rev Med Liege* 2015;70:221-224.
5. Scheen AJ. Médecine personnalisée : nouveaux défis pour le praticien. *Rev Med Liege* 2015;70:242-245.
6. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-795.
7. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 2017;60:769-777.
8. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467-477.
9. Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2015;11:1518, 20-25.
10. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2017;11:577-593.
11. Scheen AJ. Precision medicine: the future in diabetes care ? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:12-21.
12. Scheen AJ. Pharmacotherapy of 'treatment resistant' type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:503-515.
13. Maruthur NM, Gribble MO, Bennett WL, et al. The pharmacogenetics of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2014;37:876-886.
14. Scheen AJ. Personalising metformin therapy: a clinician's perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:442-444.
15. Dennis JM, Shields BM, Hill AV, et al. Precision medicine in type 2 diabetes: clinical markers of insulin resistance are associated with altered short- and long-term glycemic response to DPP-4 inhibitor therapy. *Diabetes Care* 2018;41:705-712.
16. Merino J, Florez JC. Precision medicine in diabetes: an opportunity for clinical translation. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1411:140-152.
17. Franks PW, Poveda A. Lifestyle and precision diabetes medicine: will genomics help optimise the prediction, prevention and treatment of type 2 diabetes through lifestyle therapy? *Diabetologia* 2017;60:784-792.
18. Capobianco E. Systems and precision medicine approaches to diabetes heterogeneity: a Big Data perspective. *Clin Transl Med* 2017;Dec;6(1):23. doi: 10.1186/s40169-017-0155-4. Epub 2017 Jul 25.
19. Scheen AJ, Descamps OS. Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2015;70:292-298.
20. Radermecker RP, Scheen AJ. Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant. *Rev Med Suisse* 2006;2:1910-1915.
21. Hopewell JC, Reith C, Armitage J. Pharmacogenomics of statin therapy: any new insights in efficacy or safety? *Curr Opin Lipidol* 2014;25:438-445.
22. Jaworski K, Jankowski P, Kosior DA. PCSK9 inhibitors - from discovery of a single mutation to a groundbreaking therapy of lipid disorders in one decade. *Arch Med Sci* 2017;13:914-29.
23. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, et al. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11:1338-46 e7.
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
25. Hess GP, Natarajan P, Faridi KF, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: payer approvals and rejections, and patient characteristics for successful prescribing. *Circulation* 2017;136:2210-2219.