

DE LA MÉDECINE FACTUELLE À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE :

l'exemple du diabète de type 2

N. PAQUOT (1)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 constitue un problème majeur tant au niveau médical qu'en termes de santé publique, compte tenu de son hétérogénéité, de son incidence en constante augmentation et des complications vasculaires associées, qui altèrent la qualité de vie et réduisent la longévité. Les recommandations récentes concernant le traitement de cette maladie préconisent une prise en charge personnalisée, centrée sur le patient. Celle-ci n'est cependant pas aisée à mettre en œuvre, car nous n'avons que peu d'éléments objectifs pour établir des stratégies individualisées. Suite à l'apparition récente de nouvelles classes médicamenteuses, un grand nombre de combinaisons s'offre au clinicien, mais nous ne disposons pas d'études interventionnelles de qualité comparant ces différentes possibilités thérapeutiques. De plus, la réponse au traitement pharmacologique peut varier de manière importante d'un sujet à l'autre. La pharmacogénétique pourrait constituer un outil important pour mieux caractériser le patient. A l'heure actuelle cependant, en dépit de quelques avancées, les éléments dont nous disposons sont très préliminaires et ne devraient pas permettre d'améliorer, de manière significative et dans un avenir proche, la prise en charge du diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : *Traitement - Génétique - Pharmacogénétique - Physiopathologie*

**FROM EVIDENCE-BASED MEDICINE TO PERSONALIZED MEDICINE :
THE EXEMPLE OF TYPE 2 DIABETES**

SUMMARY : Type 2 diabetes represents a major medical and public health problem due to its huge heterogeneity, the alarming rise of its incidence worldwide and its associated vascular complications, which impair quality of life and reduce life expectancy. At the present time, a patient-centered approach is recommended for the management of type 2 diabetes patients. However, these recommendations are not easy to implement because we only have little objective evidences to establish individualized strategies. Following the recent introduction of new drug classes, a large number of combinations is offered to clinicians, but we do not have high quality interventional studies comparing these different therapeutic possibilities. Moreover, the response to pharmacological treatment can vary greatly from one subject to the other. Pharmacogenetics might be a useful tool to better characterize the patient. However, despite some progress, the evidence we now have is very preliminary and should not allow to improve significantly the individual management of type 2 diabetes in the near future.

KEYWORDS : *Treatment - Genetics - Pharmacogenomics - Pathophysiology*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 représente un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation impressionnante de son incidence à l'échelle mondiale. Il est associé à un risque important de complications cardiovasculaires qui réduisent la qualité et l'espérance de vie des sujets, mais qui ont également un impact socio-économique extrêmement préoccupant (1). En conséquence, la prévention et le traitement du diabète de type 2 constituent des objectifs importants en termes de santé publique, mais ceux-ci restent actuellement difficiles à atteindre. Tout d'abord, parce que le diabète de type 2 est une maladie complexe extrêmement hétérogène, qui se développe sur un terrain polygénique avec une influence majeure du mode de vie, telle une alimenta-

tion déséquilibrée et une trop grande sédentarité (2). Ensuite, bien que nous disposions actuellement de plusieurs études d'intervention pharmacologique pour la prévention et le traitement du diabète de type 2, celles-ci sont loin d'apporter toutes les réponses. De plus, les différentes évaluations concernant l'efficacité de ces interventions révèlent que certains patients répondent au traitement et d'autres pas. Enfin, le développement récent de nouvelles approches pharmacologiques rend très complexe le choix thérapeutique pour le clinicien après l'échec de la metformine en monothérapie (3). Afin d'améliorer la prise en charge des patients diabétiques de type 2, la prise de position commune américaine de l'American Diabetes Association (ADA) et européenne de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) insiste, depuis 2012 (4, 5), sur une approche centrée sur le patient afin de mieux prendre en compte la grande hétérogénéité des patients soulignée ci-dessus (6, 7). Cette individualisation du traitement du diabète, basée notamment sur des spécificités génétiques des individus, constitue assurément une perspective très prometteuse, mais de nombreux écueils restent à surmonter (8).

(1) Chargé de cours, Université de Liège, Agrégé. Chef de Service associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU de Liège.

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE APPLIQUÉE AU DIABÈTE DE TYPE 2

Les recommandations actuelles concernant la prise en charge du diabète de type 2 réclament une approche personnalisée, centrée sur le patient (3-7). D'un côté, ce type de recommandations devrait favoriser une approche thérapeutique plus libre pour le praticien impliqué dans la prise en charge des patients diabétiques. Mais, d'un autre côté, cette approche directive peut paraître insuffisante pour guider le médecin lorsque celui-ci doit prendre en compte le nombre de plus en plus important de médicaments hypoglycémiantes – lequel choisir en première intention? quelle(s) combinaison(s) en seconde intention?, tout en devant intégrer cela aux caractéristiques médicales de chaque patient et à ses préférences (6).

DES ÉTUDES D'INTERVENTION AUX CIBLES INDIVIDUELLES

En 1998, l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a démontré, chez des patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués, que le traitement réduisait le risque de complications microvasculaires, mais pas macrovasculaires (9). Des trois études d'intervention suivantes, études randomisées et contrôlées (RCT pour Randomized Controlled Trials), portant sur l'intensification du contrôle glycémique et le risque cardiovasculaire, deux n'ont pas démontré de réduction du risque cardiovasculaire suite à un contrôle glycémique plus strict et la troisième, l'étude ACCORD, a dû être interrompue précocement en raison d'un accroissement de la mortalité dans le groupe de patients diabétiques assignés à un contrôle intensif de la glycémie (10). Suite au trouble apporté par ces résultats qui étaient à l'inverse de ce que l'on pouvait attendre, des analyses complémentaires ont été effectuées. Celles-ci ont apporté de nouveaux éléments que l'on peut résumer de la façon suivante.

L'objectif glycémique ne doit pas être le même pour tous car il existe un danger de vouloir normaliser la glycémie chez tous les sujets diabétiques de type 2, notamment chez ceux présentant une maladie cardiovasculaire pré-existante ou de multiples comorbidités (11). En définitive, le message essentiel est qu'il n'y pas une seule stratégie pour tous les patients diabétiques concernant les objectifs glycémiques, comme d'ailleurs pour le choix du médicament hypoglycémiant ou des traitements à utiliser en association. Depuis la publication de ces travaux, les recommandations de l'ADA et de

l'EASD ont évolué et prônent désormais une prise en charge individualisée, centrée sur le patient (3-7). Cette approche peut toutefois apparaître paradoxale puisque l'objectif de la médecine basée sur des preuves, à la base de ces recommandations, est précisément de conduire à une homogénéisation des pratiques, alors que la personnalisation des recommandations est, au contraire, basée sur l'application de stratégies spécifiques pour les besoins particuliers de chaque patient (12).

Par ailleurs, même si chacun en conçoit l'intérêt, l'approche centrée sur le patient n'est pas chose aisée à mettre en application. Une des raisons à ces difficultés est liée au caractère évolutif du diabète de type 2. On sait, en effet, que l'évolution de la maladie s'accompagne d'une détérioration progressive de la cellule B, ce qui implique que la monothérapie dans un premier temps et les différentes combinaisons d'antidiabétiques oraux ensuite, ne peuvent contrôler indéfiniment l'hyperglycémie (2). Or, l'évaluation de la fonction de la cellule B est, à ce jour, très peu performante en clinique courante. De plus, le manque d'études cliniques de qualité comparant l'efficacité des différents médicaments disponibles et de leurs combinaisons respectives sur des événements cliniques pertinents, rend les recommandations actuelles très limitées dans leurs capacités à être plus directrices dans les prescriptions proposées. Enfin, même si l'on disposait d'études cliniques interventionnelles de haute qualité, la traduction de celles-ci en pratique clinique ordinaire demeurerait problématique. En effet, ces études cliniques contrôlées et randomisées (RCT) ont, par essence, d'importantes limitations pour fournir des informations visant à une prise en charge personnalisée (13). Elles sont habituellement configurées pour étudier un groupe de patients spécifiques, avec des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. Elles sont généralement de courte durée et menées dans un environnement artificiel, ce qui pose problème pour apprécier l'observance thérapeutique réelle des patients dans la vraie vie. Par opposition à ces études cliniques, les patients pris en charge au quotidien n'ont pas de critère d'inclusion ou d'exclusion, ils présentent souvent des problèmes complexes et il faut, en plus, prendre en compte d'autres facteurs, comme leurs différences sociodémographiques ou encore culturelles, susceptibles d'influencer l'adhérence au traitement.

COMMENT ÉVOLUER VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE

La médecine personnalisée peut répondre à différentes définitions. Une de celles-ci considère qu'il s'agit d'identifier un profil particulier de marqueurs phénotypiques et génotypiques qui établirait, pour chaque patient, les traitements à préconiser et à éviter, profil basé autant que possible sur des preuves plutôt que sur des impressions. La question la plus pertinente est, dès lors, de savoir si la science actuelle est capable de nous fournir ces différentes caractéristiques – génétiques, physiopathologiques ou phénotypiques – qui pourraient orienter notre pratique diabétologique.

CONTRIBUTION DE LA GÉNÉTIQUE

Le développement de la génétique permet, à l'heure actuelle, la caractérisation de sous-groupes de patients diabétiques spécifiques, tels que, par exemple, les sujets avec un diabète monogénique de type MODY (Maturity Onset of Diabetes of the Young). Un des succès les plus remarquables d'un traitement basé sur la génétique concerne l'utilisation des sulfamidés hypoglycémiantes chez des enfants qui présentent un diabète néonatal. Des mutations hétérozygotes de canaux potassiques ATP-dépendants (K(ATP)) expliquent environ la moitié des diabètes en-dessous de l'âge de 6 mois. Ce diabète est la conséquence d'une sécrétion insuffisante d'insuline en relation avec une anomalie de fonction de la cellule B du pancréas. A ce niveau, les canaux K(ATP) ne se ferment pas, comme ils le font habituellement, en réponse à l'augmentation de concentration intracellulaire d'ATP. Compte tenu que les sulfamidés ferment les canaux K(ATP) par une voie indépendante de l'ATP, un traitement par ceux-ci se révèle remarquablement efficace – plus que l'insuline ! – chez ces jeunes patients avec un diabète causé par ce type de mutations (14). En dépit de ces avancées remarquables, la génétique ne semble pas pouvoir être, dans un futur proche, d'une aide considérable dans le cadre de la médecine personnalisée. En effet, les cas de diabète monogénique sont relativement rares et la plupart des patients diabétiques de type 2 développent la maladie sur un terrain polygénique (2). Puisque plusieurs mécanismes, incluant le mode de vie et de nombreux variants génétiques, contribuent au développement de la maladie, la faisabilité d'un traitement personnalisé basé sur la génétique pose question (2, 15). En effet, le développement d'un diabète

de type 2, la réponse des patients aux différents traitements disponibles et le risque des complications, sont probablement liés à des aspects multifactoriels impliquant de nombreux gènes, en plus des facteurs environnementaux. De ce fait, les chances d'identifier des mutations spécifiques qui constitueraient de puissants marqueurs du risque de diabète ou de réponses spécifiques aux différents traitements pharmacologiques apparaissent bien minces. Même en tablant sur une augmentation significative de la recherche pharmacogénétique et sur une diminution des coûts associés au séquençage du génome, ces efforts ne devraient pas significativement améliorer, dans un futur proche tout du moins, notre capacité à choisir une prise en charge spécifique ou à mieux sélectionner un traitement médicamenteux pour un sujet diabétique de type 2 donné (8).

L'EXEMPLE DE LA METFORMINE

Nonobstant ce qui vient d'être écrit ci-dessus, des analyses pharmacogénomiques récentes ont commencé à fournir certaines informations concernant la variabilité dans la réponse thérapeutique et ce, avec plusieurs antidiabétiques oraux (metformine, sulfamidés hypoglycémiantes, répaglinide, glitazones, acarbose, agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 ou GLP-1) (16, 17). Les données les plus convaincantes concernent la metformine. Ce médicament est proposé comme le traitement pharmacologique initial dans le traitement du diabète de type 2 et est maintenu dans quasi toutes les combinaisons thérapeutiques (3). De plus, il a été démontré que la metformine retarde l'apparition de la maladie lorsqu'elle est administrée à des sujets avec un prédiabète (18). En dépit de son utilisation très large, la réponse thérapeutique à la metformine est très variable et près de 35 % des sujets n'atteignent pas un contrôle glycémique suffisant avec la metformine en monothérapie (19). L'effet essentiel de la metformine se situe au niveau du foie où elle renforce l'action de l'insuline, ce qui aboutit à une réduction de la production hépatique de glucose via une inhibition de la gluconéogenèse. En plus de cette action principale, la metformine exerce d'autres effets favorables chez les sujets diabétiques de type 2, tels que l'augmentation de l'utilisation du glucose par le muscle strié, l'inhibition de la lipogenèse, l'accroissement de l'oxydation des acides gras et des effets anti-inflammatoires sur les parois vasculaires (20). La metformine exerce, dès lors, des effets que l'on

appelle pléiotropes et qui concernent à la fois le contrôle glycémique mais également d'autres paramètres importants pour la prise en charge du diabète de type 2 et de ses complications. Ces effets pléiotropes de la metformine constituent de plus un terrain très fertile d'étude pour essayer de comprendre les variations interindividuelles observées en réponse au médicament. La pharmacogénomique de la metformine a, de ce fait, connu un essor important au cours de ces dernières années (20). De même que la prévalence du diabète de type 2 varie aux Etats-Unis en fonction de caractères raciaux et ethniques, la réponse thérapeutique à la monothérapie par metformine est également variable entre ces différents groupes avec, par exemple, une efficacité plus importante chez les hispaniques et non-hispaniques blancs (20). Une étude interventionnelle récente menée chez des adolescents diabétiques de type 2 a également montré que la proportion d'échec du traitement par metformine est plus élevée que dans des études similaires menée chez des adultes (21). La première et seule étude de type GWAS (Genome-Wide Association Study) réalisée chez des patients traités par metformine a permis de montrer que l'association la plus forte liée à la réponse à la metformine est trouvée dans un variant se situant dans une région du chromosome 11 contenant sept gènes (22). La signification de cette association pharmacogénomique reste actuellement mal comprise. Dans l'étude américaine DPP (Diabetes Prevention Program) et son extension (23, 24), qui représente la plus grande étude de prévention du diabète de type 2 conduite jusqu'à ce jour, l'effet préventif lié à la prise de metformine est moins marqué chez les sujets les plus âgés, mais en revanche plus efficace chez les sujets les plus jeunes et les plus obèses. L'analyse de gènes candidats a démontré l'existence de plusieurs variants géniques en rapport avec la réponse à la metformine (20). En particulier, on observe des variants au niveau des gènes impliqués dans les voies de l'APMK (AMP-activated protein kinase), protéine dont l'activité apparaît liée à l'action de la metformine (25).

A l'heure actuelle, seuls quelques gènes sont associés au contrôle glycémique exercé par la metformine et les associations les plus reproductibles concernent les gènes impliqués dans le transport intracellulaire de la molécule (20). Cependant, de nombreuses questions demeurent en ce qui concerne les gènes qui influencent la réponse à la metformine. De plus, plusieurs facteurs non génétiques contribuent également

à cette réponse et il reste aussi beaucoup à comprendre concernant les variants géniques décrits et leurs interactions avec les facteurs non génétiques. Il faut donc bien reconnaître qu'actuellement, les interactions entre la progression naturelle du diabète de type 2 et les effets pléiotropes de la metformine liés, au moins en partie, à des aspects pharmacogénétiques, constituent un puzzle particulièrement complexe.

CONTRIBUTION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

La résistance à l'insuline, principalement au niveau du muscle et du foie, et la fonction anormale de la cellule B des îlots pancréatiques constituent les aspects physiopathologiques majeurs du diabète de type 2 (2). La résistance à l'insuline est présente bien avant l'atteinte fonctionnelle de la cellule B. Avec le temps cependant, c'est la décompensation progressive de la cellule B qui conduira au développement de l'intolérance au glucose puis au diabète de type 2, de plus en plus sévère. Il existe de plus d'autres anomalies qui rendent compte de la physiopathologie du diabète de type 2, telles que la résistance adipocytaire à l'insuline, la sécrétion excessive de glucagon par les cellules A des îlots pancréatiques, les dysfonctions des hormones incrélines ou encore un possible mécanisme rénal adaptatif conduisant à une diminution de la clairance urinaire du glucose. Il est donc évident qu'un seul agent hypoglycémiant ne peut corriger ces différentes anomalies physiopathologiques et la plupart des patients nécessitent, dès lors, plusieurs médicaments pour espérer obtenir un niveau glycémique souhaitable. En fonction des différents aspects physiopathologiques mentionnés ci-dessus, le traitement médicamenteux à préconiser après échec de la metformine reste matière à débat (2). Toutefois, un point fondamental fait l'unanimité : pour obtenir une durabilité dans le contrôle glycémique, le traitement optimal doit concerner à la fois la résistance à l'insuline et l'atteinte de la cellule B.

CONTRIBUTION DU PHÉNOTYPE

Les principales caractéristiques qui sont susceptibles d'influencer l'approche thérapeutique peuvent concerner le patient (race, ethnie, sexe, âge au moment du diagnostic, durée de la maladie, poids, comorbidités, ...) et la maladie elle-même (balance insulino-résistance/insulinodéficience, hyperglycémie à jeun ou postprandiale, diabètes particuliers comme le MODY)

(2, 8). Nous savons que la plupart des agents hypoglycémisants fonctionnent chez la majorité des patients. Cependant, les données objectives concernant la manière dont les patients présentant certaines caractéristiques répondent à des traitements spécifiques, sont très peu nombreuses. Nous sommes donc souvent obligés de procéder par essais et erreurs, en nous basant sur le mode d'action de la classe médicamenteuse (par exemple, de la pioglitazone si le patient est très insulino-résistant, un agoniste des récepteurs du GLP-1 chez un patient obèse, de l'insuline chez un patient jeune et mince plutôt insulino-pénique, ...) ou sur les effets indésirables connus (pas de sulfamidés hypoglycémisants chez un patient âgé ou à risque élevé d'hypoglycémie, pas de metformine si la fonction rénale est altérée et à haut risque de s'aggraver dans un délai court, pas d'agonistes du GLP-1 s'il existe des antécédents médicaux au niveau du pancréas, ...). Cependant, les circonstances ne sont pas toujours aussi caricaturales et le défi thérapeutique devient majeur, voire impossible, lorsqu'il s'agit de situations plus complexes (patient avec certaines caractéristiques phénotypiques qui orientent vers une classe thérapeutique mais avec d'autres traits qui, au contraire, inclinent plutôt à éviter cette même classe). Dans ce cas fréquent, le praticien doit lui-même établir un traitement hautement personnalisé et, en l'absence de preuves concluantes, est bien forcé de procéder par essais et erreurs, en évaluant l'efficacité du traitement établi, mais aussi son innocuité, le tout en associant, dans toute la mesure du possible, le patient à ses choix thérapeutiques.

OUTILS THÉRAPEUTIQUES POUR UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE DU DIABÈTE : QUE FAUT-IL SOUHAITER ?

Nous disposons, à présent, de nombreuses classes de médicaments hypoglycémisants. En particulier, après l'échec de la monothérapie avec la metformine, six associations différentes peuvent être envisagées en bithérapie selon les dernières recommandations (3, 6, 7). La question de savoir si cet arsenal accroît la flexibilité thérapeutique ou, au contraire, complique la tâche en multipliant les options dépend probablement du praticien concerné. Les spécialistes y trouvent probablement un bénéfice, tandis que pour les généralistes qui doivent gérer, dans tous les domaines de la santé, de nombreux développements, ces multiples possibilités et combinaisons potentielles posent problèmes.

De récentes méta-analyses ont montré qu'au niveau du contrôle glycémique, les différentes classes médicamenteuses ne sont pas très différentes l'une de l'autre, lorsqu'on les ajoute à la metformine. Cependant, si on prend en compte d'autres bénéfices potentiels (absence de prise de poids, d'hypoglycémie, prix moins élevé), des différences entre les classes peuvent se marquer et le spécialiste impliqué totalement dans le soin aux patients diabétiques peut faire la balance entre les bénéfices potentiels de chaque agent et les problèmes éventuels qui peuvent être liés à l'utilisation de ces médicaments.

Comme cela a déjà été souligné, nous manquons d'études comparatives entre les différents médicaments disponibles, en particulier en ce qui concerne la prévention des complications. Les données actuelles sont généralement orientées par le marketing – le plus souvent sur des critères de jugement intermédiaires – qui a plutôt tendance à créer, pour un produit donné, une demande bien plus importante que ne le justifie sa réelle efficacité clinique. Le développement d'arbres décisionnels qui rétréciraient notre choix thérapeutique nécessite, dès lors, d'autres études. A ce titre, l'étude GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: a comparative effectiveness study), actuellement en cours et menée indépendamment de l'industrie pharmaceutique, s'attache à éclaircir certains de ces aspects quant au meilleur choix pharmacologique chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. D'autres études qui évalueraient la meilleure association à mettre en place, de même que le timing optimal à adopter, sont aussi nécessaires de manière urgente.

Il faut également souligner que les recommandations actuelles, même les plus précises, sont basées sur des études qui fournissent des moyennes – moyenne de réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), moyenne du risque d'hypoglycémie – sans grande considération pour les intervalles de confiance autour de ces moyennes. Les moyennes ne peuvent donc identifier certaines sous-populations, qui peuvent, par exemple, mieux répondre et avoir une meilleure tolérance à des agents spécifiques que ce qui est indiqué par la valeur moyenne. Par exemple, comme l'explique Gérard Reach dans une revue récente (12), lorsqu'une étude aboutit à la conclusion qu'un traitement donné réduit la valeur de l'HbA_{1c} de 0,5 % de manière hautement significative dans un groupe de patients, cela ne signifie évidemment pas que, administré

à un patient X, on obtiendra à coup sûr ce résultat. Dans cette étude, il y a probablement des patients qui ont vu leur taux d'HbA_{1c} diminuer de 3 % tandis que d'autres l'ont vu s'accroître de 1 % ! Dans le cadre d'une médecine individualisée, la seule manière de procéder serait de tester n'importe quel médicament chez chaque patient afin d'en évaluer individuellement l'efficacité et les risques liés à la sécurité, ce qui pose un problème pratique évident (8, 12).

Il reste aussi à souhaiter que l'industrie pharmaceutique développe de nouveaux agents hypoglycémisants qui apportent une valeur ajoutée par rapport aux classes actuellement disponibles, avec des médicaments qui réduiraient notamment les complications microangiopathiques et le risque cardiovasculaire et qui amélioreraient de manière significative le pronostic du patient. De la même manière, nous n'avons pas actuellement la démonstration que les médicaments disponibles peuvent abaisser de manière durable et sûre le taux d'HbA_{1c} en modifiant radicalement l'évolution de la maladie, sans effets indésirables majeurs. Concernant les études RCT, nous en avons souligné les limites pour les sous-populations et leurs difficultés d'application dans le cadre d'une médecine personnalisée (13). Comme le suggère de manière un peu provocante une revue récente consacrée au présent sujet (6), des informations plus pertinentes pourraient être obtenues à partir des études cliniques dont nous disposons actuellement, non pas en se basant sur les résultats donnés par la moyenne, mais plutôt sur ceux des «outliers», c'est-à-dire sur les résultats de sujets qui répondent très bien ou pas du tout au traitement.

Enfin, on peut raisonnablement espérer que, dans un avenir plus ou moins proche, les progrès en pharmacogénétique permettront d'aider à mieux ajuster les doses des médicaments antidiabétiques afin de réduire les manifestations indésirables et de mieux individualiser les choix thérapeutiques (26).

CONCLUSION

Le caractère extrêmement hétérogène du diabète de type 2 rend nécessaire une prise en charge personnalisée du patient. Depuis 2012, les recommandations internationales préconisent effectivement ce type d'approche. Cependant, nous ne disposons pas actuellement d'études cliniques suffisantes permettant d'orienter la stratégie thérapeutique de manière différenciée en fonction des patients.

Les stratégies actuelles sont essentiellement basées sur des aspects physiopathologiques et phénotypiques assez grossiers. De plus, la réponse au traitement pharmacologique peut varier de manière importante d'un sujet à l'autre. Des interactions pharmacogénétiques ont été rapportées pour plusieurs médicaments hypoglycémisants (notamment la metformine) qui pourraient expliquer les différentes réponses thérapeutiques observées. Ces résultats demandent cependant à être confirmés afin de déterminer si des informations génétiques obtenues à l'échelle individuelle pourraient être utilisées pour individualiser le choix d'un traitement pharmacologique dans le prédiabète et le diabète.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Diabetes Association.— Economic costs of diabetes in the U.S in 2007. *Diabetes Care*, 2008, **31**, 596-615.
2. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S.— Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes perspectives on the past, present, and future. *Lancet*, 2014, **383**, 1068-83.
3. American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*, 2015, **38** (suppl.1), S5-S87.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012, **35**, 1364-1379.
5. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2015, **58**, 429-442.
7. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
8. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, et al.— Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 1779-1788.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
10. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité chez le sujet diabétique de type 2 : résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-519.

11. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al., American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.— Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 187-192.
12. Reach G.— Clinical inertia, uncertainty and individualized guidelines. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, 241-245.
13. Ernest Ph, Jandrain B, Scheen AJ.— Forces et faiblesses des essais cliniques : évolution en fonction de l'essor de la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 232-236.
14. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad 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.
15. Scheen AJ.— Towards a genotype-based approach for a patient-centered pharmacologic therapy of type 2 diabetes. *Ann Transl Med*, 2015, **3** (suppl 1) doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.56.
16. Smushkin G, Sathananthan M, Sathananthan A, et al.— Diabetes-associated common genetic variation and its association with GLP-1 concentrations and response to exogenous GLP-1. *Diabetes*, 2012, **61**, 1082-1089.
17. Maruthur NM, Gribble MO, Bennett WL, et al.— The pharmacogenetic of type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetes Care*, 2014, **37**, 876-886.
18. Knowler WC, Fowler WC, Hamman RF, et al.— Diabetes Prevention Program Research Group.— Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*, 2012, **35**, 731-737.
19. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM.— Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med*, 2007, **24**, 350-358.
20. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C, et al.— Metformin pharmacogenetics : current status and future directions. *Diabetes*, 2014, **63**, 2590-2599.
21. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al., TODAY Study Group.— A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 2247-2256.
22. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CC, et al.; GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; MAGIC Investigators.— Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2011, **43**, 117-120.
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al., Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
24. The Diabetes Prevention Program Research Group.— Ten year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2009, **374**, 1677-1686.
25. Miller RA, Chu Q, Xie J, et al.— Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*, 2013, **494**, 256-260.
26. Tkac I.— Genetics of drug response in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2015, **15**, 43.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr N. Paquot, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.
Mail : nicolas.paquot@chu.ulg.ac.be