

Modèle prédictif pour un traitement hypoglycémiant optimal du diabète de type 2 ?

Référence

Dennis JM, Young KG, Jones AG, et al. A five-drug class model using routinely available clinical features to optimise prescribing in type 2 diabetes: a prediction model development and validation study. *Lancet*. 2025;405:701-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02669-7

Analyse de

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet d'un modèle prédictif basé sur des caractéristiques cliniques recueillies de manière systématique, pour le choix optimal d'un médicament hypoglycémiant parmi cinq classes pharmacothérapeutiques (gliptines (inhibiteurs de la DPP-4), analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques), gliflozines (inhibiteurs du SGLT2), dérivés de la sulfonylurée, glitazones (thiazolidinediones)), par comparaison avec le traitement standard, sur la régulation de la glycémie et sur la diminution du risque de complications cardiovasculaires, rénales et microvasculaires chez les personnes atteintes de diabète sucré de type 2 qui sont déjà traitées avec au moins un antidiabétique tel que la metformine ?

Contexte

Le diabète de type 2 nécessite souvent une intensification du traitement hypoglycémiant après un traitement initial avec de la metformine. Cependant, les guides de pratique clinique actuels donnent peu d'indications sur le choix de la classe pharmacothérapeutique la plus efficace pour chaque patient (1,2). Minerva a traité de deux synthèses méthodiques comparant plusieurs classes pharmacothérapeutiques (3-6). Il en ressort que certaines caractéristiques des patients, telles que les facteurs de risque cardiaques et rénaux ainsi que le BMI, peuvent favoriser le choix d'une classe pharmacothérapeutique particulière, mais aucun outil concret n'est fourni pour orienter ce choix. Il est donc cliniquement pertinent de développer un modèle comparant l'utilité de cinq classes pharmacothérapeutiques sur la base de données recueillies de manière systématique, afin d'obtenir une meilleure régulation de la glycémie et réduire les complications du diabète de type 2 (7).

Résumé

Population étudiée

- pour l'élaboration et la validation du modèle, utilisation des données de patients provenant de la base de données Aurum du Clinical Practice Research Datalink (CPRD), qui recueille les données de manière longitudinale et anonyme à partir des dossiers électroniques des patients des cabinets de médecine générale du Royaume-Uni (avec un taux de couverture de 19,3% de la population totale) et qui est reliée, via le CPRD, aux dossiers hospitaliers, aux données sur la pauvreté et aux certificats de décès
- pour la validation du modèle, utilisation également des données de patients dans le cadre de trois études cliniques, à savoir une étude croisée avec la sitagliptine (inhibiteur de la DPP4), la canagliflozine (inhibiteur du SGLT2) et la pioglitazone (8), une étude randomisée contrôlée (RCT) portant sur la linagliptine (inhibiteur de la DPP-4) comparée au glimépiride (sulfonylurée) (9) et une RCT portant sur l'empagliflozine (inhibiteur du SGLT2) comparée au glimépiride (10)
- critères d'inclusion : dans le CPRD, identification de patients âgés de 18 à 79 ans atteints de diabète de type 2 chez qui, entre le 1^{er} janvier 2004 et le 13 octobre 2018 et entre le 14 octobre 2018 et le 14 octobre 2020, a été instauré un traitement avec inhibiteurs de la DPP-4, analogues du GLP-1 (à l'exception du sémaglutide), inhibiteurs du SGLT2, dérivés de la sulfonylurée ou glitazones ; les patients chez qui ce médicament a été instauré en première intention, ceux qui

recevaient aussi de l'insuline et ceux qui étaient en insuffisance rénale terminale ont été exclus ; ont également été exclus les patients qui, avant l'instauration de ce médicament, avaient une HbA1c inférieure à 53 ou supérieure à 110 mmol/mol ($< 7\%$ ou $> 12,2\%$)

- pour l'élaboration du modèle, prise en compte de 100 107 instaurations de médicaments dans le CPRD où, selon le traitement commencé, l'âge moyen des patients allait de 59,8 à 61,2 ans ; la répartition par sexe était de 55,5 à 63,2% d'hommes, la durée moyenne du diabète s'étendait de 5,8 à 9,0 ans, le BMI moyen variait de 31,2 à 37,8 kg/m², et l'HbA1c, de 72,2 à 77,9 mmol/mol (8,8 à 9,3%) ; pour la validation, utilisation des données de 112 059 instaurations de médicaments supplémentaires dans le CPRD et celles de 528 patients de l'étude TriMaster (8), de 1549 patients de l'étude NCT00622284 (9) et de 1450 patients de l'étude NCT01167881 (10).

Protocole d'étude :

Étude observationnelle

- pour l'élaboration du modèle, les caractéristiques cliniques prédictives qui permettent de prédire l'efficacité hypoglycémiant relative des différentes classes pharmacothérapeutiques ont été utilisées. Il s'agit de l'âge, de la durée du diabète et du sexe, ainsi que de l'HbA1c, du BMI, du DFGe, du taux de cholestérol HDL, du taux de cholestérol total et du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) en début d'étude ; elles ont été déterminées d'après les effets thérapeutiques précédemment identifiés, les relations plausibles avec le mode d'action des médicaments ainsi que la disponibilité des données des dossiers ; les facteurs pronostiques qui permettent de prédire l'efficacité hypoglycémiant indépendamment de la classe pharmacothérapeutique utilisée ont également été déterminés ; il s'agit du nombre de classes de médicaments hypoglycémiantes prescrites actuellement et antérieurement, de l'origine ethnique, du niveau de pauvreté et du tabagisme actuel ou antérieur ; ont ensuite été ajoutées les données de 100 107 instaurations de médicaments dans le CPRD à un modèle de régression linéaire flexible avec **régression Ridge pénalisée** ; le modèle final devrait prédire, pour un patient individuel, l'HbA1c 12 mois après l'instauration des cinq classes pharmacothérapeutiques incluses ; la classe pharmacothérapeutique avec l'HbA1c la plus basse après 12 mois a alors été considérée comme le traitement optimal pour un patient individuel
- pour la validation interne du modèle, comparaison entre l'HbA1c après 12 mois chez les patients de la cohorte de développement du modèle qui ont reçu un médicament prédit par le modèle comme traitement optimal (concordant avec le modèle) et l'HbA1c après 12 mois chez les patients appariés selon un rapport de 1 sur 1 (pour l'HbA1c en début d'étude, le sexe, les caractéristiques cliniques prédictives et les facteurs pronostiques) qui ont reçu un médicament non prédit par le modèle comme traitement optimal (non concordant avec le modèle)
- une validation externe a également été effectuée dans deux cohortes de validation du CPRD (instauration du médicament entre le 1^{er} janvier 2004 et le 13 octobre 2018 dans les régions autres que celles de la cohorte de développement du modèle, et instauration du médicament entre le 14 octobre 2018 et le 14 octobre 2020 dans toutes les régions du CPRD), ainsi que dans les populations de patients des trois RCTs incluses
- ensuite, dans l'ensemble de la cohorte CPRD, recherche du pourcentage d'instaurations de médicaments correspondant au traitement optimal prédit et de la diminution de l'HbA1c au niveau de la population qui aurait pu être obtenue si toutes les instaurations de médicaments adoptaient le traitement optimal prédit.

Mesure des résultats

- résultats du principal critère de jugement : HbA1c 12 mois après le début de l'instauration du médicament et sans autre changement dans le traitement hypoglycémiant
- critères de jugement secondaires : délai jusqu'à l'échec glycémique dans les 5 ans après l'instauration du traitement (HbA1c ≥ 69 mmol/mol ou $\geq 8,5\%$), mortalité globale, événements cardiovasculaires majeurs ou insuffisance cardiaque (MACE-HF, *major adverse cardiovascular events or heart failure* : hospitalisation pour infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ou décès suite à une maladie cardiovasculaire ou à une insuffisance cardiaque), insuffisance rénale progressive (baisse du DFGe $> 40\%$ ou insuffisance rénale terminale), complications microvasculaires (albuminurie cliniquement significative ou

rétinopathie sévère) ; exprimé sous forme de rapport de hasards ajusté (*adjusted hazard ratio*, aHR).

Résultats

- pour le critère de jugement primaire :
 - après appariement selon un rapport de 1 sur 1 dans la cohorte CPRD pour le développement du modèle, une diminution prédite de l'HbA1c de 5,3 mmol/mol dans le groupe concordant avec le modèle par rapport au groupe non concordant avec le modèle a été calculée ; cette prédiction correspond quasiment à la diminution observée de 5,1 mmol/mol (IC à 95% de 4,7 à 5,5 mmol/l)
 - après appariement selon un rapport de 1 sur 1 des patients des autres régions du CPRD (validation géographique) (n = 24 746 instaurations de médicaments), dans le groupe concordant avec le modèle, une diminution de l'HbA1c de 5,3 mmol/mol a été observée (IC à 95% de 4,9 à 5,7 ou -2,6% avec IC à 95% de -2,6 à -2,7%) par rapport au groupe non concordant avec le modèle ; cette prédiction correspond quasiment à la diminution prédite de l'HbA1c (-5,5 mmol/mol)
 - après appariement selon un rapport de 1 sur 1 dans la cohorte CPRD après le développement du modèle (validation temporelle) (n = 9 682 instaurations de médicaments), dans le groupe concordant avec le modèle, une diminution de l'HbA1c de 5,0 mmol/mol a été observée (IC à 95% de 4,3 à 5,6 ou -2,6% avec IC à 95% -2,5 à -2,7) par rapport au groupe non concordant avec le modèle ; cette prédiction correspond quasiment à la diminution prédite de l'HbA1c (-5,2 mmol/mol)
 - il y avait une bonne concordance entre les différences prédites et les différences observées quant à la diminution de l'HbA1c entre deux médicaments dans les trois populations de l'étude et dans les cohortes de validation du CPRD
 - 32 305 des 212 166 instaurations de médicaments (15,2%) dans la cohorte CPRD correspondaient au traitement optimal prédit par le modèle (= la classe pharmacothérapeutique avec la valeur prédite d'HbA1c la plus faible après 12 mois) ; l'HbA1c pourrait être inférieur de 4,3 mmol/mol pour l'ensemble de la cohorte combinée si seulement le traitement optimal prédit était instauré
 - dans la cohorte CPRD, les analogues du GLP-1 étaient le plus souvent prédits comme traitement optimal (33,4%), suivis par les inhibiteurs du SGLT2 (28,9%), les dérivés de la sulfonylurée (27,6%), les glitazones (10%) et les inhibiteurs de la DPP-4 (< 0,01%)
- résultats pour les critères de jugement secondaires :
 - le risque d'échec glycémique à 5 ans était statistiquement plus faible dans le groupe concordant avec le modèle que dans le groupe non concordant avec le modèle (aHR de 0,62 avec IC à 95% de 0,59 à 0,64) ; il en était de même concernant le risque de MACE-HF à 5 ans (aHR de 0,85 avec IC à 95% de 0,76 à 0,95), le risque de détérioration rénale à 5 ans (aHR de 0,71 avec IC à 95% de 0,64 à 0,79) et le risque de complications microvasculaires à 5 ans (aHR de 0,86 avec IC à 95% de 0,78 à 0,96), mais pas concernant le risque de mortalité globale à 5 ans (aHR de 0,95 avec IC à 95% de 0,83 à 1,09).

Conclusion des auteurs

Les auteurs ont développé un modèle avec cinq classes pharmacothérapeutiques qui utilise des données cliniques recueillies de manière systématique, afin d'identifier le traitement hypoglycémiant optimal chez les personnes atteintes de diabète sucré de type 2. Les personnes qui ont reçu le traitement optimal prédit par le modèle avaient une HbA1c plus basse après 12 mois, étaient moins susceptibles de nécessiter un traitement hypoglycémiant supplémentaire et présentaient un risque plus faible de complications du diabète que les personnes qui recevaient un traitement non optimal. Pour autant que le cadre soit optimisé, ce modèle basé sur des paramètres recueillis de manière systématique peut être facilement introduit dans les soins cliniques à l'échelle mondiale dans la plupart des pays.

Financement de l'étude

UK Medical Research Council.

Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs ont mentionné des liens avec le secteur pharmaceutique, entre autres de la consultance, des indemnités d'orateurs et des financements pour des études d'entreprises telles que Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, AstraZeneca et Boehringer Ingelheim.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

L'étude repose sur une méthodologie solide avec quelques points forts. L'utilisation d'un vaste ensemble de données représentatives (CPRD Aurum, 19,3% de la population britannique) et la validation dans trois études cliniques augmentent la fiabilité du modèle développé. Le choix d'une régression linéaire flexible avec la **régression Ridge pénalisée** permet d'éviter le surapprentissage. Le surapprentissage ou surajustement (*overfitting*) se produit facilement lors de l'élaboration de modèles basés sur un grand nombre de données, ce qui fait que le modèle s'adapte bien aux données, mais n'est plus extrapolable au contexte réel. Avec l'appariement selon un rapport de 1 sur 1 pour l'HbA1c en début d'étude, le sexe, les caractéristiques cliniques prédites et les facteurs pronostiques, il a été possible de contrôler les facteurs de confusion lors de la comparaison entre le groupe concordant et le groupe non concordant.

Il y a cependant quelques limitations concernant la méthodologie : 1) Les données d'observation, telles que les données du CPRD, sont susceptibles d'être biaisées en raison des données manquantes et du manque d'informations sur l'observance, ce qui peut fausser les résultats de l'HbA1c ; 2) Aucune validation spécifique n'a pu être réalisée pour le sémaglutide et le tirzépate, qui sont des analogues du GLP-1, et ce en raison de l'absence de données suffisantes dans le CPRD et dans les études cliniques. À l'avenir, ce modèle pourrait toutefois être de nouveau validé grâce à de nouvelles données de première ligne et à des études cliniques portant sur ces molécules. 3) Pour les études incluses, il a fallu recalibrer l'HbA1c après un an de traitement parce que l'effet obtenu était plus important que dans la cohorte CPRD, probablement en raison d'une meilleure observance dans les études. Cela complique l'applicabilité directe dans le monde réel, d'autant que l'observance n'est pas connue pour la cohorte CPRD. 4) Les neuf caractéristiques cliniques prédictives ont été présélectionnées sur la base des critères suivants : les effets thérapeutiques précédemment identifiés, les relations plausibles avec le mode d'action des médicaments et la disponibilité des données des dossiers (= leur disponibilité courante en soins de première ligne). Les facteurs de risque cardiovasculaire qui n'ont pas d'influence sur l'effet hypoglycémiant des médicaments et ceux qui n'ont pas d'influence directe sur la glycémie n'ont pas été inclus dans le modèle. Mais nous savons que certaines classes pharmacothérapeutiques présentent des avantages cardiaques et rénaux, indépendamment de l'effet hypoglycémiant.

Évaluation des résultats

Les résultats montrent que le modèle permet de prédire avec précision le traitement optimal, avec un bénéfice pour l'HbA1c d'environ 5 mmol/mol (2,6%) en moyenne dans le groupe concordant avec le modèle par rapport au groupe non concordant avec le modèle. Ce résultat est cliniquement pertinent parce qu'une réduction de 5 mmol/mol de l'HbA1c est associée à une réduction du risque de complications microvasculaires (11). Les critères de jugement secondaires de cette étude confirment d'ailleurs le bénéfice en termes de prévention des complications. Par ailleurs, il reste encore beaucoup à faire car il apparaît que, dans cette population anglaise de soins de première ligne, le traitement optimal n'a été instauré que dans 15,2% des cas. Nous pensons que la situation n'est probablement pas meilleure en Belgique.

Il est intéressant de noter que les analogues du GLP-1 constituaient le traitement optimal pour 71,9% des femmes et seulement pour 9,3% des hommes. Il est possible que cela soit dû à des taux sanguins des analogues du GLP-1 plus élevés chez les femmes (12). Chez les hommes, les traitements optimaux identifiés étaient les sulfonylurées (42,2%) et les inhibiteurs du SGLT2 (40,2%). Les inhibiteurs de la DPP-4 constituaient le traitement optimal dans moins de 0,01% des cas. Le facteur limitant était surtout un BMI élevé, en raison d'une résistance à l'insuline plus importante, comme décrit dans l'étude croisée TriMaster (8). Les caractéristiques prédictives (l'âge, la durée du diabète et le sexe, ainsi que l'HbA1c, le BMI, le DFG, le taux de cholestérol HDL, le taux de cholestérol total, le taux d'alanine aminotransférase en début d'étude) sont recueillies de manière systématique, ce qui renforce l'applicabilité. Néanmoins, des ajustements locaux et individuels seront encore nécessaires ; il faut notamment prendre en compte les bénéfices cardiaques et rénaux indépendamment de l'effet hypoglycémiant, les contre-indications, les effets indésirables ainsi que le coût et la disponibilité des médicaments. Un calculateur pratique a été développé et est disponible

gratuitement sur le site <https://www.diabetesgenes.org/t2-treatment/>. Toutefois, une mise à jour continue de ce calculateur sera nécessaire. Par exemple, on manque actuellement de données suffisantes pour le sémaglutide et le tirzépatide. Enfin, les patients pédiatriques et les patients de ≥ 80 ans ont été exclus du modèle, ce qui limite la possibilité de le généraliser.

Que disent les guides de la pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique du NICE (2022) recommande les inhibiteurs du SGLT2 ou les analogues du GLP-1 en complément de la metformine chez les patients à haut risque cardio-rénal, mais il ne prodigue pas de conseils particuliers pour l'optimisation de la glycémie au niveau individuel (2). Les recommandations de l'association néerlandaise des médecins de famille (NHG) concernant le diabète sucré de type 2 (2024) insistent sur l'importance des objectifs thérapeutiques personnels, mais ces recommandations n'incluent pas l'usage de modèles prédictifs (13).

Conclusion de Minerva

Cette étude de développement et de validation montre qu'un modèle basé sur des données cliniques recueillies de manière systématique peut prédire correctement l'effet hypoglycémiant de cinq classes pharmacothérapeutiques. Le modèle est utile pour sélectionner le traitement hypoglycémiant optimal afin de réguler la glycémie et de limiter le risque de complications chez les différents patients. L'étude est de bonne qualité sur le plan méthodologique, mais une certaine prudence est de rigueur pour sa mise en œuvre, en raison de ses limites, à savoir des biais d'observation, comme l'observance, le manque de validation pour les nouveaux analogues du GLP-1 et l'exclusion des patients de plus de 80 ans. Il faudra donc affiner le modèle dès que de nouvelles données seront disponibles. Le modèle développé ici peut compléter les guides de pratique clinique en prédisant la réponse glycémique individuelle.

Références voir site web