



Exposition à l'ézétimibe et risque de diabète : estimation à travers les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires



Pr Pierre-Antoine GOURRAUD

Clinique des données CIC INSERM 1413, Cellule épidémiologie clinique, PHU 11 : Santé Publique, Santé au travail et pharmacie

Dr Matthieu WARGNY et Pr Bertrand CARIOU

L'Institut du Thorax, Clinique d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

CIC d'Endocrinologie-Nutrition, CHU de Nantes

Ezétimibe et risque de diabète (1/4)

L'émergence d'une question par l'étude des statines

- L'hypercholestérolémie augmente le risque d'événement CV
- Les statines diminuent ce risque, en prévention 1^{aire} comme 2^{aire}
- La prise de statines augmente le risque de diabète (méta-analyse)
 - OR = 1.09 (IC 95 %, 1.02 – 1.17) *Sattar, Lancet London Engl. 2010*
 - Un risque proportionnel à la baisse de LDL-c ? *Wang, Nature scientific report, 2017*

statines  risque de DT2

↘ LDL-c ? ↗ risque de DT2

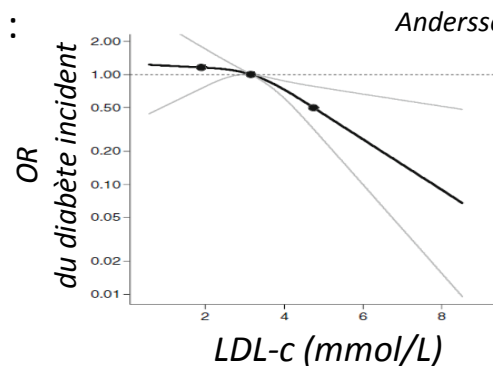
Ezétimibe et risque de diabète (2/4)

L'hypothèse d'un rôle « protecteur » du LDL-c sur l'équilibre glycémique

➤ Etayée par les cohortes observationnelles

- Hypercholestérolémie familiale : plus de diabète chez les apparentés
 - OR 0.62 (IC_{95%} 0.55-0.69)
- En population, dans la cohorte de Framingham (FHS) :

Besseling, Diabetes Metab 2017

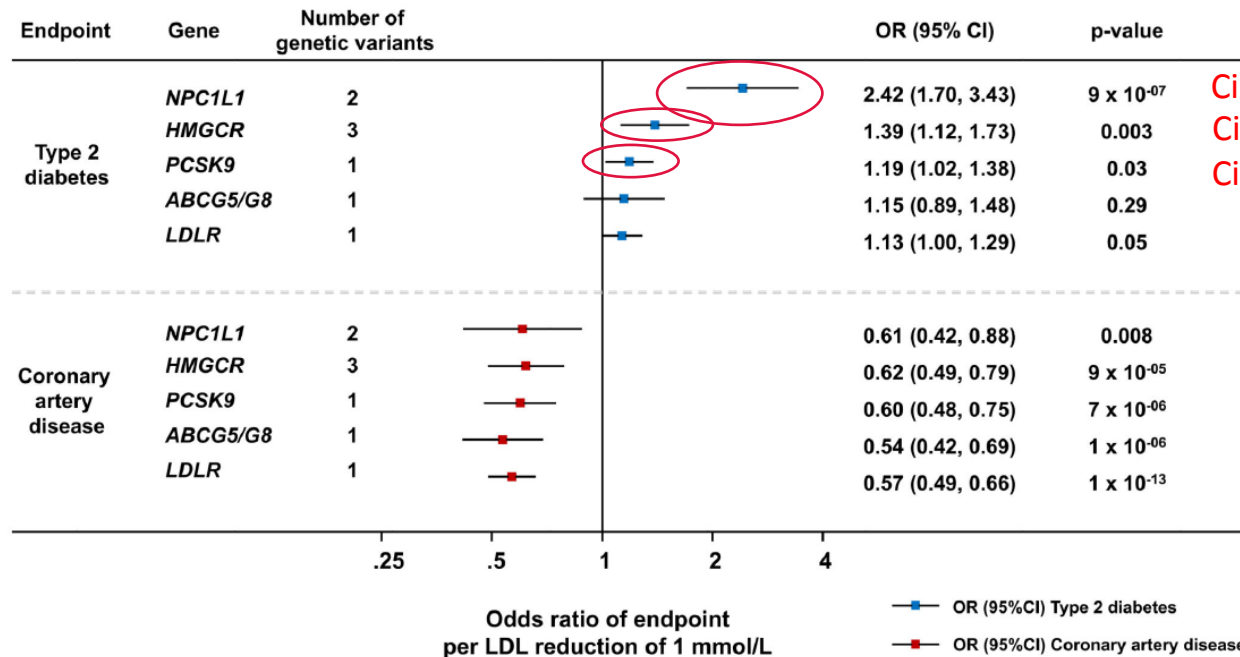


➤ Renforcée par une étude de randomisation mendélienne +++

Ezétimibe et risque de diabète (3/4)

Analyse de randomisation mendélienne

Lotta et al, JAMA 2016



Cible de l'ézétimibe
Cible des statines
Cible des Ac anti-PCSK9

Ezétimibe et diabète (4/4)

Que disent les essais sur l'ézétimibe ?

- Un seul RCT permettant la comparaison directe, IMPROVE-IT (NCT00202878)
- Dimensionné pour montrer l'efficacité sur les ECV en asso avec les statines
- Pas de surrisque de DT2 : RR 1.04 (95% CI, 0.94-1.15) *(non publié)*

Questions en suspens

- Existe-t-il un surrisque lié à l'exposition ?
- Si oui, effet cumulé et/ou effet prise ?

➔ surrisque attendu faible, population nécessaire large, prescription

une solution : les bases de données médico-administratives

Questions posées

La prise d'ézétimibe est-elle associée à un sur-risque diabète de type 2 en « vraie vie » ?

Si oui, le surrisque est-il fonction de la durée d'exposition ?

Méthode : Les données

Bases de données de l'Assurance-Maladie – du SNDS

- Base médico-administrative
- Data : remboursements (consultations, soins, médicaments, hospitalisations...)
- Recul temporel : 2005
- Population : montée en charge progressive (initialement, le régime général seul), estimé à 98.8% de la population française en 2016

-Bezin J, Pharmacoepidemiol & Drug Safety 2017

- Deux grandes voies d'accès
 - SNIIRAM-PMSI : exhaustif en population, restreint sur l'ancienneté, année en cours et remonte jusque n-3
 - EGBs : exhaustif sur l'ancienneté, échantillon permanent au 1/97^{ème} de la population protégée par l'AM, représentatif pour âge et sexe

Méthode : La population (1/2)

Critères d'inclusion

- 1) ≥ 18 ans et appartenir à l'EGBs à partir de 2007
- 2) Non diabétique (jusque n-2) selon la cartographie de l'assurance-maladie :
 - pas d'ALD diabète, pas d'hospitalisation, max 1 traitement/an,
- 3) Groupes (1:k)
 - Exposés
 - ≥ 2 délivrance d'ézétimibe dans l'année
 - date index à la 1^{ère} prise
 - Témoins
 - pas de délivrance d'ézétimibe l'année index
 - Appariés aux exposés sur une série de facteurs



Méthode : La population (2/2)

Appariement (1:k) afin qu'exposés et témoins soient comparables sur

- Socio-démographiques : âge, sexe, indice de la commune de résidence
- Les traitements : statines +++, fibrates, diurétiques, bêtabloquants, corticoïdes (traitements diabétogènes)
- Certains antécédents : événement CV, cancer (via diagnostics des ALD, hospitalisations)
- Les hospitalisations : nombre d'hospitalisations annuelles
- Le suivi : nombre de consultations annuelles chez un médecin généraliste

Méthode : Le(s) modèle(s)

Événement à expliquer : la bascule diabétique

1^{ère} hypothèse : risque augmenté seulement pendant l'exposition (on-off)

- modèle de Cox multivariable, ajustement basé sur un score de propension
- censure à droite de la paire si perdu de vue, décès, ou arrêt du traitement
- ou modèle à données répétées avec changement de groupe au cours du suivi

2^{nde} hypothèse : risque proportionnel au cumul de l'exposition

- Le risque est fonction de l'exposition cumulée
- l'arrêt de la prise ne supprime pas le surrisque

Méthode : validation du modèle

Même approche mais pour retrouver des associations reconnues

Prise de statines et risque de diabète

- Selon une exposition nulle, faible ou forte (selon le type et le dose de statine)

Prise d'ézétimibe et risque cardiovasculaire

- Le risque d'événements CV (hospitalisation pour cause CV, mortalité spécifique) doit diminuer avec l'ajout de l'ézétimibe

Méthode : des biais évidents

Limite des définitions

- Exposition : délivrance n'est pas prise
- CJP : bonne spécificité mais sensibilité suboptimale pour le diabète

Limite des données

- Clinique et biologie font défaut (poids, tour de taille, équilibre glycémique à l'inclusion...)
- Puissance non assurée avec le seul EGBs -> extension au national ?

Limite des modèles

- Le score de propension ne permet d'équilibrer que les paramètres connus

Conclusion

Une question cliniquement pertinente, le lien entre ézétimibe et diabète, qui s'intègre dans la question plus vaste du lien entre LDL-c et homéostasie glucidique

Un rationnel scientifique contradictoire, que cette étude ne pourra trancher définitivement mais qui aura le mérite de montrer des résultats de « vraie vie » à grande échelle, à défaut d'un impossible RCT

Validité du modèle contrôlée en observant l'efficacité préventive sur les événements CV, et le risque de diabète associé aux statines

Remerciements

CIC 1413 INSERM /DGOS - Clinique des Données

Sandrine COUDOL
Thomas GORONFLOT
Pierre-Antoine GOURRAUD
Sophie DE VISME

Matthieu Wargny, M.D.

matthieu.wargny@chu-nantes.fr

L'unité de recherche de l'institut du thorax
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291



Team IV – Dyslipidemia & lipotoxicity

ARNAUD Lucie
AYER Audrey
BLANCHARD Claire
BOTTURI CAVAILLES Karine
CAILLAUD Amandine
CARIOU Bertrand
CHADEUF Gilliane
DIJK Wieneke
GARÇON Damien
GIRARDEAU Aurore
HADJADJ Samy
LE MAY Cédric
MAGRÉ Jocelyne
MOREAU François
PICHELIN Matthieu
PRIEUR Xavier
ROUDAUT Méryl
SI-TAYEB Karim
THÉDREZ Aurélie

www.umr1087@univ-nantes.fr

