

FEMMES ET STATINES... UNE RECETTE TROP SUCRÉE ?

Par Élise Huot
GMF-U Sud-de-Lanaudière



Introduction

Yentl Syndrome

Phénomène où la femme est mal diagnostiquée et moins bien traitée, à moins que ses symptômes ou sa maladie se conforment à ceux de l'homme [1];

En 2014, la FDA a publié une banque de données de 2004 à 2013 démontrant que les femmes étaient de loin plus à risque d'ADR (2 VS 1,3 millions) [2];

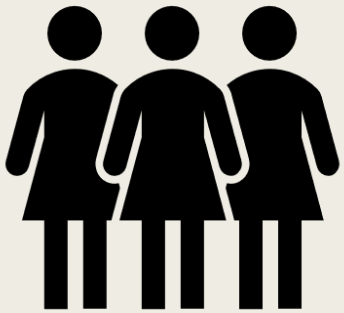
Introduction

P Femmes âgées

I Prise de statines

C Absence de prise de statines (ou à dose ↓*)

O L'incidence de diabète de type II



Méthodologie

- 3 bases de données scientifiques

- *Pubmed*
- *Ovid Medline*
- *Cochrane*

- MeSH

- «*human*» AND
- «*aged*» AND
- «*female*» AND
- «*Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors / adverse effects**» AND
- «*Diabetes Mellitus, Type 2 / physiopathology* » OR
- «*Diabetes Mellitus / chemically induced**» AND
- *Filtre [2012-2021]*

Méthodologie

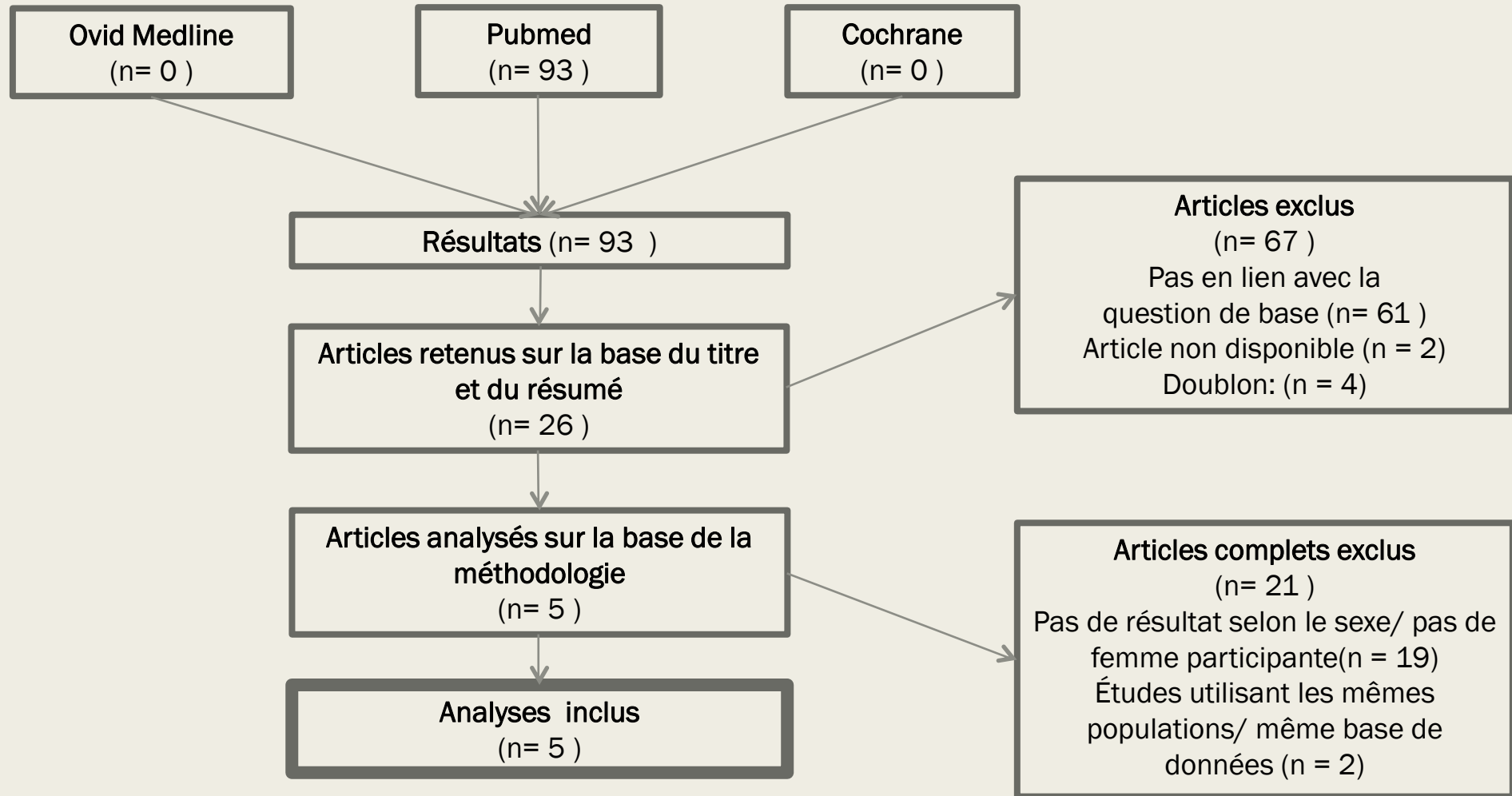
Critères d'inclusion

- Français ou anglais
- Humains
- Femmes âgées (ou ménopausées)
- Tous les types de statines et durées de thérapie

Critères d'exclusion

- Études sur animaux/ cellules
- Études publiées avant 2012

Méthodologie



Résultats

1. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012
2. Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Drugs Aging.* 2017
3. Risk of new-onset diabetes among patients treated with statins according to hypertension and gender: Results from a nationwide health-screening cohort. *PLoS One.* 2018
- 4: Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 2019
- 5: Jeong, H.S., Hong, S.J., Son, S. *et al.* Incidence of new-onset diabetes with 1 mg versus 4 mg pitavastatin in patients at high risk of developing diabetes during a 3-year follow-up. *Cardiovasc Diabetol.* 2019

Études	Type d'étude	Issues	Exposition	# patients/Durée	Mesures et critères diagnostiques
Culver et al.  (2012) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective	Incidence d'un DB de novo	Statines à faibles potentiels (fluva/lova/pravastatin) et forts potentiels (simva/atorvastatin)	153 840 entre 50-79 ans/ 12 ans (1993 à 2005)	- Questionnaire d'auto-déclaration dx (q1 an) *Analyse de sensibilité sur échantillon où gluco sérique était disponible 6,99 mmol/L*
Jones et al.  (2017) Australie	Étude de cohorte rétrospective	Incidence d'un DB de novo	Statines selon 6 catégories de dosage	8372 entre 76-82 ans/ 10 ans (2002 à 2013)	- Obtention d'une nouvelle prescription d'insuline ou d'HGO *Analyse de sensibilité 3 questionnaires d'auto-déclaration* (q3 ans)
Lee et al. (2018) Corée du Sud	Étude de cohorte rétrospective	Primaire: Incidence DB de novo Secondaires: relation influencée par HTA/sexe ?	Prescription de statines (>2 fois / 6 mois)	40 164 > 40 ans (55.1±9.0, 53% ) 10 ans (2002 à 2013)	- Code de consultation (ICD-10 E11-E14) - Obtention d'une nouvelle prescription d'insuline ou d'HGO
Ahmadizar et al. (2019) Angleterre	Étude de cohorte rétrospective et volet transversale	-Incidence de DB de novo - Traits glycémiques	Prescription de statines *aussi selon durée du traitement*	8567 / 9535 > 45 ans (64.3± 10,1, 59,3% ) / 15 ans (1997 à 2012)	1. -Gluco à jeun ≥7.0 mmol/L OU -Gluco non à jeun ≥11.1 mmol/L OU -Prescription d'insuline ou d'HGO 2. -Gluco et insuline sérique à jeun ET -Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA IR)
Jeong et al. (2019) Corée du Sud	Analyse Post Hoc (d'une ECR)	Primaire : Incidence de Db de novo Secondaires: FR prédicteurs de DB et MVAS	Pitavastatin 1 VS 4 mg	502 (28 % ) > 30 ans (63,2 ± 11,9) / 3 ans (2013 à 2015)	- ≥ HbA1c 6.5% - Utilisation d'HGO

Critères d'inclusion

Pour tous: cohortes **inclusives**

- Âge
- # d'années de suivi minimale (3 ans pour Culver et al.)

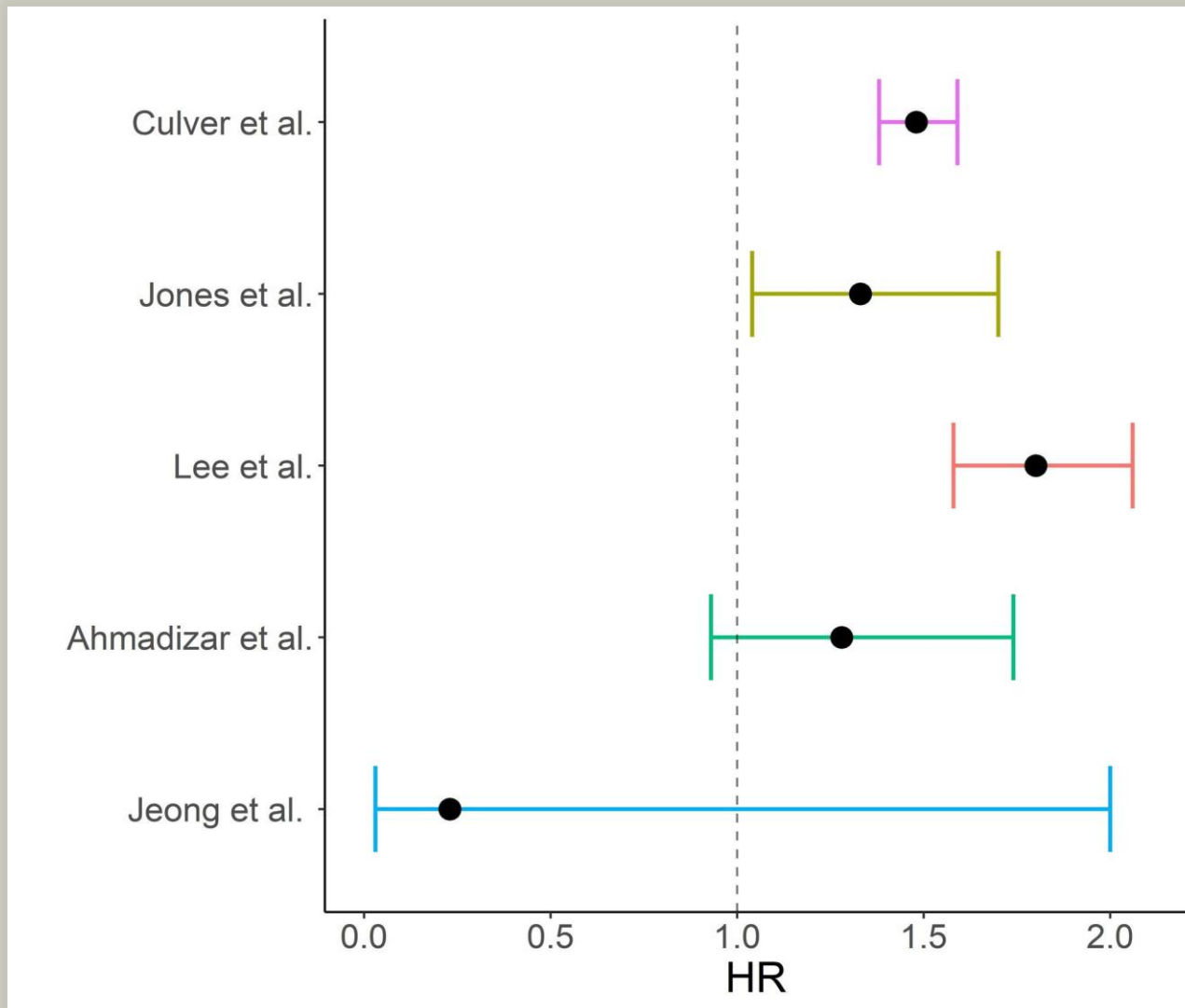
Jeong *et al.* (Post Hoc d'ECR)

- SCA stenté avec succès
- Inclusion >1 de:
 - ⑩ Gluco à jeun > 5,6 (100 mg/dL)
 - ⑩ TG à jeun > 1,66 (150 mg/dL)
 - ⑩ IMC > 25
 - ⑩ HTA

Critères d'exclusion

[illegible]

Résultats



Fait avec: ggplot2, langage R

Études	Résultats (HR)	IC ou valeur p
Culver et al. (2012) États-Unis	1.48	1.38 à 1.59 (p= 0,05)
Jones et al. (2017) Australie	HR: 1.33 NNH 131/ 5 ans	-1.04 à 1.70 (p = 0.024) -62 à 1079 (p= 0,05)
Lee et al. (2018) Corée du Sud	1.80	1.58 à 2.06 (p<0.001) Ø significatif chez ♂
Ahmadizar et al. (2019) Angleterre	1.28	0.93 à 1.74 (p= 0,05) HR = 1.38; 95% CI: 1.09–1.74 * Risque↑ cumulatif
Jeong et al. (2019) Corée du Sud	0.23	0.03 à 2.00 (P = 0.39) Ø significatif chez ♂



DISCUSSION

Études	Validité interne			
	Facteurs de confusion	Biais d'observation	Biais de sélection	Global
Culver et al. (2012) États-Unis	Analyse multivariée Âge, tabac, ROH, diète, activité physique, IMC, Ethnicité, éducation, HTR, ATCDf DM *Pas HTA, MCAS*	- Mesure de l'issu idem entre exposés et non exposés - Analyse de sensibilité (données objectives) sur 2,4% de la population à l'étude	- Mesuré en personne-année de suivi, donc perte au suivi limitée - Biais volontaire (40 cliniques)	Bonne
Jones et al. (2017) Australie	Analyse multivariée Âge, tabac, ROH, activité physique, santé, éducation, IMC, HTA, MCAS, AVC, néo, HTR, IECA/ARA/BB/ Antithrombique/diurétique, IPP/anti-arthritique/PV	- Immortal time-bias pris en compte - IPP et anti-arthritique/ PV: ↓ risque de confounding by indication / biais détection - Intervalle de temps entre exposition et issu: conséquence sur la force de l'association	- Analyse de sensibilité sur 77% des participantes - Pas de biais volontaire : 5,7% refus	Bonne
Lee et al. (2018) Corée du Sud	Analyse multivariée Âge, sexe, tabac, ROH, activité physique, IMC, TA, gluco sérique, Chol T, ATCDf DM, durée suivi et du Tx, BB/HCTZ	- Données objectives q visites (TA, taille, tests sériques) ... laboratoires différents. - Intensité du suivi variable ?	- Biais de volontaire - Perte au suivi (mort et émigration) : 5,5% - Exclusion si ≤ 1 évaluation : 10,4%	Bonne
Ahmadizar et al. (2019) Angleterre	Analyse multivariée Âge, sexe, tabac, ROH, activité physique, éducation IMC, HTA, ATCDf DM, Bilan lipidique, TG, gluco et insuline sérique, HOMA-IR	- Pharmacie communautaire pour obtenir Rx idem chez non-Exp et Exp - Mesures objectives et standardisées (mêmes labos pour PV) - Immortal time-bias pris en compte - Plusieurs analyses de sous-groupes, incluant contrôle négatif (IPP)	< 10% exclus pour données manquantes initialement 78% participation	Bonne
Jeong et al. (2019) Corée du Sud	Randomisation/ Appariement Âge, sexe, Tabac, ROH, IMC, HTA, Type de SCA, Bilans (don't lipidique), autres Rx	- Simple insu/ suivi non fait par évaluateurs - Intensité du suivi sur 3 ans semblables (↓ risque de cofounding by indication) - Mesures objectives: HbA1C et HGO	1 centre hospitalier - Critères d'exclusion d'origine: « a lack of follow up data»/ Per protocole - Choix des participants?	Moyenne

Jeong *et al.* (2019)



Discussion



- Tendance similaire
 - Il semble y avoir une association entre l'issue et l'exposition
 - Auteurs unanimes: concorde avec résultats dans la littérature (peu importe le sexe)
- 4 Études de cohorte + 1 Post-Hoc d'essai clinique randomisé
 - Bonne validité interne en général
- Échantillons de grandes tailles
- Population variées
- Critères d'inclusion appropriés et d'exclusion bien justifiés dans l'ensemble
- Homogénéité en terme de mesure des variables entre études



Discussion

- Durée/type/dosage des statines : demeure incertain.
- Critères d'inclusion et d'exclusion restrictifs pour *Jeong et al* (2019)
 - Conséquence sur la validité externe.
- 4 Études de cohorte + 1 Post-Hoc d'essai clinique randomisé
 - Le plus gros défi : les facteurs de confusion
 - 2 autres défis :
 - les pertes au suivi chez *Jeong et al* (2019)
 - biais de volontariat
- Critères sériques objectifs 3/5 études

Conclusion

Et en pratique ?

- Femme statine et diabète... un lien encore controversé
- Bref : pertinent de monitorer... tous les statines?
 - L'OMS prévoit que le diabète sera la 7^e cause de décès au monde en 2030 [9]
- Diabète ou pas sous statine: qu'en est-il du risque cardiovasculaire?
 - Sous statines: réduction nette de 20% des cas de MCAS [8]
 - En prévention primaire: risque faible-moderé: **NNT 146**
risqué élevé: **NNT 53**

VS NNH 131



MERCI !



Bibliographie

- [1] Vaina S, Milkas A, Crysohoou C, Stefanadis C. Coronary artery disease in women: From the yentl syndrome to contemporary treatment. *World J Cardiol*. 2015;7(1):10-18. doi:10.4330/wjc.v7.i1.10
- [2] Keating, D., Millman, J. Bad medicine: The awful drug reactions Americans report. *Washington Post*. 2014. tire de <https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2014/06/07/bad-medicine-the-awful-drug-reactions-americans-report/>
- [3] Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):144-52. doi: 10.1001/archinternmed.2011.625. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231607
- [4] Jones M, Tett S, Peeters GM, Mishra GD, Dobson A. New-Onset Diabetes After Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Drugs Aging*. 2017 Mar;34(3):203-209. doi: 10.1007/s40266-017-0435-0. PMID: 28138911.
- [5] Lee SE, Sung JM, Cho IJ, Kim HC, Chang HJ. Risk of new-onset diabetes among patients treated with statins according to hypertension and gender: Results from a nationwide health-screening cohort. *PLoS One*. 2018 Apr 9;13(4):e0195459. doi: 10.1371/journal.pone.0195459. PMID: 29630642; PMCID: PMC5891021.
- [6] Ahmadizar F, Ochoa-Rosales C, Glisic M, Franco OH, Muka T, Stricker BH. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 May;85(5):993-1002. doi: 10.1111/bcp.13898. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30838685; PMCID: PMC6475692.
- [7] Jeong, H.S., Hong, S.J., Son, S. et al. Incidence of new-onset diabetes with 1 mg versus 4 mg pitavastatin in patients at high risk of developing diabetes during a 3-year follow-up. *Cardiovasc Diabetol* 18, 162 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0969-z>
- [8] Cholesterol Treatment Trialists' Ctt C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012
- [9] World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: WHO; 2016
- [10] Tiré de <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS-AvisStatines.pdf>