



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **4 octobre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **LE Hai-Ha**

Titre de la thèse : « Optimisation de la prévention de la mort subite chez les diabétiques de type 2 en France par simulation des scénarios médicamenteux sur une population virtuelle réaliste »



Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est devenu de plus en plus une maladie métabolique chronique fréquente, associée à de nombreuses complications micro et macro-vasculaires. Les patients diabétiques ont environ deux fois plus de risque de mort subite d'origine cardiaque (MSC) que ceux normaux. Les interventions pharmacologiques (anti-plaquettaires, anti-hypertenseurs, anti-diabétiques et hypolépimants) nous semblent les candidats les plus efficaces, accessibles et économiques pour prévenir cet événement à long terme, par contre leurs effets sur la MSC n'ont pas été bien connus. Nous visons à estimer leur impact sur la santé publique et à optimiser leur utilisation chez les DT2, grâce à des études d'analyse, de synthèse et de modélisation.

Ce travail inclut trois étapes: premièrement, de construire un score de risque permettant de prédire le risque de MSC dans le DT2 en utilisant les bases de données INDANA. Deuxièmement, d'effectuer des méta-analyses/revues systématiques de différentes stratégies thérapeutiques afin d'estimer leurs effets sur le risque de MSC. Enfin, de simuler différentes stratégies sur une population virtuelle réaliste (PVR) des diabétiques français et d'intégrer les résultats obtenus sur cette plate-forme pour estimer le risque de MSC avec et sans traitements. Cette simulation permet d'estimer leurs bénéfices absolus, par le nombre d'événements prévus (Number of Events Prevented, NEP) et le nombre de patients à traiter pour prévenir une MSC (Number Needed to Treat, NNT).

Nous avons construit un score incluant 7 facteurs de risque de MSC chez les patients atteints d'hypertension artérielle (+/- diabète) et collecté les meilleures estimations sur l'effet des médicaments. Notre simulation sur la PVR générée a suggéré que chez 10% des patients ayant le risque de MSC prédit le plus haut, la co-prescription de l'inhibiteurs de l'enzyme de conversion-l'aspirine-l'empagliflozine permettait de prévenir une MSC sur 45 individus traités dans les 5 ans. Le chiffre correspondant pour toute la PVR était 124. Nous concluons que cette approche pourrait aider à mieux transposer les résultats des essais cliniques à la pratique ; et à faciliter la décision clinique aux niveaux populationnel et individuel.

Mots-clés: mort cardiaque (d'origine) cardiaque, diabète de type 2, impact sur la santé publique, simulation, méta-analyse, score de risque, population virtuelle réaliste

Optimization of sudden cardiac death prevention in type 2 diabetes in France: a public health simulation study on a realistic virtual population

Type 2 diabetes (T2D) has increasingly become a common metabolic condition, associated with numerous micro and macro-vascular complications. Diabetic patients are at about two-time higher risk of sudden cardiac death (SCD), compared to non-diabetic ones. Pharmacologic intervention (anti-platelet, anti-hypertensive, lipid lowering, and to a lesser extent, anti-diabetic agents) appear to be the most efficient and economic candidate to prevent this event at long term, yet treatment effects have not well addressed. We aimed to optimize their use and estimate their impact on public health via analysis, synthesis and modeling studies.

This work engaged three phases: First, to construct a risk score to predict SCD risk in T2D from the INDANA database. Second, to perform the meta-analyses/systematic reviews of different therapeutic strategies in order to estimate their effects on SCD risk. Finally, to simulate therapeutic strategies on a generated French diabetic realistic virtual population (RVP) of T2D, by estimating the occurrence of SCD with and without treatments, thus their absolute benefits, through the Number of Events Prevented (NEP) due to treatment, and the Number of patients Needed to be Treated to prevent one SCD (NNT).

We built a 7-risk factor to predict 5-year risk of SCD in patients with hypertension (+/-diabetes) and collected the best evidence on drugs' effects. Integrating and simulating altogether on a generated French diabetic RVP suggested that for every 45 individuals of the 10% highest predicted SCD risk, the co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitor-aspirin-empagliflozin could prevent one SCD in 5 years. For the whole population, the corresponding number was 124. In perspectives, this approach could help better transposing clinical trial results into practice and facilitating clinical decision at both public health and individual levels.

Keywords: Sudden cardiac death, type 2 diabetes, public health impact, simulation, meta-analysis, risk score, realistic virtual population.