

# Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES :</b>	<b>I</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>III</b>
<b>LISTE DES SYMBOLES, ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b>	<b>VII</b>
<b>INTRODUCTION :</b>	<b>1</b>
<b>PROBLEMATIQUE :</b>	<b>5</b>
<b>PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>11</b>
<b>1. LE DIABETE DE TYPE 2 :</b>	<b>11</b>
1. DEFINITION - CLASSIFICATION :	11
2. EPIDEMIOLOGIE:	14
3. COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES DU DIABETE DE TYPE 2 :	15
4. COMPLICATIONS MICRO-VASCULAIRES DU DIABETE DE TYPE 2 :	23
<b>2. LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DANS LE DIABETE DE TYPE 2</b>	<b>29</b>
1. LE CONCEPT DE RCV:	29
2. DESCRIPTION DES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES :	32
3. STRATIFICATION GLOBALE DU RCV:	39
4. LES SCORES DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE	41
<b>3. L'ATHEROSCLEROSE, LIT D'EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES</b>	<b>45</b>
1. HISTORIQUE - DEFINITION :	45
2. CLASSIFICATION :	46
3. ANATOMO-PATHOLOGIE :	47
4. MANIFESTATIONS CLINIQUES:	49
<b>4. SPECIFICITES DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE SELON LE GENRE</b>	<b>51</b>
1. LE DIABETE DE TYPE 2 ET LES FEMMES :	51
2. LES FEMMES DANS LES ETUDES CLINIQUES :	54
2.1. STRATÉGIE ET CIBLES THÉRAPEUTIQUES DES FACTEURS DE RISQUE CLASSIQUES:	55
2.2. STRATIFICATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DE LA FEMME:	58
3. DIFFERENCES DU RCV SELON LE GENRE :	60
4. EVOLUTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LES FEMMES DIABETIQUES DE TYPE 2:	62

<b>5. VERS UNE APPROCHE DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE SPECIFIQUE CHEZ LES FEMMES:</b>	<b>64</b>
5.1. RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES AUX FEMMES:	64
5.2. AUTRES FACTEURS, SPÉCIFIQUES, ASSOCIÉS CHEZ LA FEMME:	68
<b>PARTIE 2 : METHODOLOGIE</b>	<b>87</b>
<b>PROTOCOLE DE L'ETUDE</b>	<b>87</b>
<b>1. OBJECTIFS :</b>	<b>87</b>
1.1. OBJECTIFS PRINCIPAUX :	87
1.2. OBJECTIFS SECONDAIRES :	87
<b>2. PATIENTES ET METHODES :</b>	<b>87</b>
2.1. TYPE D'ETUDE :	87
2.2. PERIODE D'ETUDE :	87
2.3. POPULATION D'ETUDE :	88
<b>3. DEROULEMENT DE L'ENQUETE :</b>	<b>89</b>
3.1. RECRUTEMENT:	89
3.2. DONNÉES RECUEILLIES:	89
3.3. MODALITÉS DE RECUEIL:	91
<b>4. CRITERES DE DEFINITION UTILISES:</b>	<b>93</b>
4.1. POUR LA CARACTÉRISATION DES PATIENTES AYANT EU UN ECV:	93
4.2. POUR LE DIABÈTE:	94
4.3. POUR LA DÉFINITION DES FACTEURS DE RISQUE ÉTUDIÉS:	94
4.4. POUR LES FACTEURS ASSOCIÉS CONSIDÉRÉS:	96
<b>5. TECHNIQUES D'EXPLOITATION DES RESULTATS :</b>	<b>98</b>
5.1. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :	98
5.2. ANALYSE STATISTIQUE :	99
<b>PARTIE 3 : RESULTATS</b>	<b>103</b>
<b>PRESENTATION GENERALE DES RESULTATS</b>	<b>103</b>
<b>1. ETUDE DESCRIPTIVE GLOBALE</b>	<b>105</b>
<b>1. DESCRIPTION DU PROFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGIQUE DE LA POPULATION D'ETUDE :</b>	<b>105</b>
1.1. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :	105
1.2. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES :	106
1.3. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES DU DIABETE :	110
1.4. ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES :	126
1.5. ETUDE DES AUTRES FACTEURS :	136
<b>2. DONNEES SPECIFIQUES AUX CAS:</b>	<b>144</b>

## **2. ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES GROUPES DE PATIENTES AVEC ET SANS EVENEMENT CARDIO-VASCULAIRE** **145**

<b>1. ETUDE COMPARATIVE DES CAS ET DES TEMOINS SELON LEURS CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :</b>	<b>145</b>
1.1. COMPARAISON DES GROUPES DE PATIENTES AVEC ET SANS ECV SELON L'AGE :	145
1.2. COMPARAISON DES GROUPES DE PATIENTES SELON LEUR SITUATION SOCIO-PROFESSIONNELLE :	146
<b>2. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES DES GROUPE DE CAS ET TEMOIN :</b>	<b>147</b>
2.1. INDICE DE MASSE CORPORELLE :	147
2.2. TOUR DE TAILLE :	147
<b>3. ETUDE COMPARATIVE DES CAS ET DES TEMOINS SELON LES CARACTERISTIQUES DE DIABETE :</b>	<b>149</b>
3.1. REPARTITION DES PATIENTES SELON L'ANCIENNETE DU DIABETE :	149
3.2. REPARTITION DES PATIENTES SELON LES TYPES DE TRAITEMENTS DU DIABETE :	150
3.3. REPARTITION DES PATIENTES SELON LEUR EQUILIBRE GLYCEMIQUE :	151
3.4. ETUDE COMPARATIVE DES COMPLICATIONS DIABETIQUES MICROVASCULAIRES :	153
<b>4. REPARTITION DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES DANS LES GROUPES CAS ET TEMOINS:</b>	<b>155</b>
4.1. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DANS LES GROUPES AVEC ET SANS ECV:	155
4.2. ANOMALIES LIPIDIQUES DANS LES GROUPES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS":	156
4.3. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE MALADIE CORONAIRE DANS LES GROUPES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS":	158
4.4. ETUDE DE LA SÉDENTARITÉ DANS LES GROUPES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS":	159
4.5. TABAGISME DANS LES GROUPES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS":	159
<b>5. ETUDE COMPARATIVE DES AUTRES FACTEURS :</b>	<b>160</b>
5.1. COMPARAISON DES GROUPES DE PATIENTES AVEC ET SANS ECV SELON LES ANTÉCÉDENTS DE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE:	161
5.2. ETUDE COMPARATIVE DES PATIENTES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS" SELON LES ANTÉCÉDENTS DE CONTRACEPTION:	161
5.3. ETUDE DE LA MÉNopause DANS LES GROUPES DE PATIENTES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS":	163
5.4. ETUDE DES SYNDROMES DÉPRESSIFS DANS LES GROUPES DE PATIENTES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS":	164
5.5. HYPOTHYROIDIE INFRA-CLINIQUE DANS LES GROUPES DE PATIENTES AVEC ECV "CAS" ET SANS ECV "TÉMOINS":	164

## **3. ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE D'ECV DANS NOTRE POPULATION FEMININE DT2** **166**

<b>1. SYNTHÈSE DES RESULTATS DES ANALYSES UNIVARIEES PAR METHODE DE REGRESSION LOGISTIQUE BINAIRE :</b>	<b>166</b>
<b>2. SYNTHÈSE DES RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIEE DES FDR CV AJUSTEE SUR L'AGE, L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE ET L'ANCIENNETE DU DIABETE</b>	<b>170</b>
<b>3. SYNTHÈSE DES RESULTATS DE REGRESSION LOGISTIQUE SELON LA METHODE DESCENDANTE DE WALD:</b>	<b>176</b>

<b>PARTIE 4 : DISCUSSION</b>	<b>179</b>
<b>1. CARACTÉRISTIQUES CLINICO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA POPULATION D'ÉTUDE</b>	<b>179</b>
1.1. REPARTITION DES PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES DANS LE GROUPE DE PATIENTES AVEC ECV:	179
1.2. DONNEES DESCRIPTIVES DE NOTRE POPULATION D'ÉTUDE :	183
1.2.1. SITUATION SOCIO-PROFESSIONNELLE:	183
1.2.2. IMC - OBESITE ABDOMINALE :	183
1.2.3. DIABETE :	187
1.2.4. FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES :	193
1.2.5. AUTRES FACTEURS :	200
<b>2. FACTEURS ASSOCIES AU RISQUE DE SURVENUE D'ECV</b>	<b>206</b>
2.1. L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE:	206
2.2. L'ANCIENNETÉ DU DIABÈTE:	209
2.3. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE:	210
2.4. LA DYSLIPIDÉMIE:	212
2.5. LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE MALADIE CARDIO-VASCULAIRE PRÉCOCE:	213
2.6. LE TABAGISME PASSIF:	215
2.7. LA SÉDENTARITÉ:	217
2.8. L'IMC – L'OBÉSITÉ ABDOMINALE:	218
2.9. LES MALADIES INFLAMMATOIRES:	220
2.10. LA MÉNOPAUSE:	222
2.11. LA CONTRACEPTION:	226
2.12. LES SYNDROMES DÉPRESSIFS:	227
2.13. L'HYPOTHYRÔIDIE INFRA-CLINIQUE:	230
<b>SYNTHESE GENERALE ET CONCLUSION :</b>	<b>233</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>239</b>
<b>ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE L'ENQUETE</b>	<b>259</b>
<b>ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DN4 :</b>	<b>263</b>
<b>ANNEXE 3 : BECK DEPRESSION INVENTORY</b>	<b>265</b>
<b>PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE</b>	<b>269</b>
<b>RESUME :</b>	<b>271</b>
<b>ABSTRACT :</b>	<b>273</b>
<b>ملخص</b>	<b>275</b>





## Liste des Figures :

<b>Figure 1</b> : Liens entre micro-angiopathie et macro-angiopathie au cours du DT2 _____	24
<b>Figure 2</b> : Structure histologique d'une artère humaine : (HPS × 100) _____	47
<b>Figure 3</b> : Neuro-inflammation et co-morbidités au cours des affections du système nerveux central _____	80
<b>Figure 4</b> : Algorithme proposé pour le dépistage et le suivi des dysfonctions thyroïdiennes chez les patients diabétiques _____	83
<b>Figure 5</b> : Distribution des patientes selon les classes d'âge _____	105
<b>Figure 6</b> : Représentation graphique des patientes selon leur tour de taille moyen et leur classe d'âge. _____	108
<b>Figure 7</b> : Fréquence de la rétinopathie diabétique dans les différentes classes d'âge. _____	117
<b>Figure 8</b> : Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de la durée d'évolution du diabète (en classes de 5 ans) _____	118
<b>Figure 9</b> : Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'HbA1c _____	118
<b>Figure 10</b> : Fréquence de l'albuminurie chez les patientes selon les classes d'âge. _____	120
<b>Figure 11</b> : Répartition des patientes avec et sans ECV selon l'ancienneté du diabète _____	150



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète et autres catégories de l'hyperglycémie selon l'OMS 1999	12
<b>Tableau 2:</b> Classification étiologique des diabète selon l'OMS, 1999	13
<b>Tableau 3:</b> Prévalence du diabète selon l'âge en Algérie	15
<b>Tableau 4:</b> Définition et classification de l'HTA selon les recommandations Européennes, 2007	33
<b>Tableau 5:</b> Classification de Frederickson	34
<b>Tableau 6:</b> Stades évolutifs de l'athérosclérose selon la classification de l'American Heart Association	46
<b>Tableau 7:</b> Représentation des femmes dans quelques essais cliniques utilisant les statines	55
<b>Tableau 8 :</b> Recommandations de l'AHA pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire chez la femme (2011)	59
<b>Tableau 9:</b> Recommandations féminines de prévention cardio-vasculaire selon l'AHA (2011)	65
<b>Tableau 10:</b> Méthodes contraceptives réversibles	73
<b>Tableau 11:</b> Définitions de l'euthyroïdie et de l'hypothyroïdie infra-clinique.	82
<b>Tableau 12:</b> Répartition selon le type de patientes	103
<b>Tableau 13:</b> Distribution des patientes selon leur situation familiale et professionnelle	106
<b>Tableau 14:</b> Distribution de la population d'étude selon l'indice de masse corporelle	106
<b>Tableau 15:</b> Description de l'IMC moyen et du tour de taille moyen des patientes réparties par classes d'âge de 10 ans.	107
<b>Tableau 16:</b> Répartition de la population d'étude selon les classes d'IMC et l'âge en classes	108
<b>Tableau 17:</b> Répartition de la population d'étude selon la présence d'obésité abdominale définie par le NCEP-ATP III et l'IDF respectivement.	109
<b>Tableau 18:</b> Répartition de la population d'étude selon la présence ou non d'obésité abdominale par classes d'âge selon les 2 définitions (NCEP-ATP III et IDF)	110
<b>Tableau 19:</b> Distribution de la population d'étude selon l'ancienneté du diabète stratifiée en classes de 5 ans	110
<b>Tableau 20:</b> Distribution de la population d'étude en fonction des classes d'IMC des patientes et de l'ancienneté du diabète.	111
<b>Tableau 21:</b> Ancienneté du diabète et qualité de l'équilibre glycémique	112
<b>Tableau 22:</b> Distribution de la population d'étude selon le nombre de traitements pris (ADO et insuline)	112
<b>Tableau 23:</b> Distribution de la population d'étude selon le type de traitement du diabète	113
<b>Tableau 24:</b> Distribution de la population d'étude stratifiée selon le taux d'HbA1c	113
<b>Tableau 25:</b> Glycémies à jeûn et HbA1c moyennes chez les patientes des différentes classes d'âge.	114
<b>Tableau 26:</b> Répartition de la population d'étude selon l'équilibre métabolique et l'âge.	114
<b>Tableau 27:</b> Répartition de la population d'étude selon les valeurs de l'équilibre glycémique et des classes d'IMC	115
<b>Tableau 28:</b> Répartition des patientes selon l'HbA1c et les paramètres lipidiques et tensionnels	116
<b>Tableau 29:</b> Fréquence de la rétinopathie diabétique dans la population d'étude.	116
<b>Tableau 30:</b> Distribution des patientes selon la présence d'une rétinopathie diabétique et d'une HTA.	119
<b>Tableau 31:</b> Distribution de la population d'étude selon le taux d'albuminurie des 24h	119
<b>Tableau 32 :</b> Répartition de l'albuminurie des 24h en fonction de l'ancienneté du diabète dans la population d'étude (n=713)	121
<b>Tableau 33:</b> Répartition des patientes selon le taux d'albuminurie des 24h et, des classes d'IMC et de l'HTA.	122



<b>Tableau 34:</b> Fréquence de la neuropathie diabétique selon la perception du monofilament et le score DN4.	122
<b>Tableau 35:</b> Répartition des patientes selon le score DN4 et les classes d'âge.	123
<b>Tableau 36:</b> Répartition des patientes selon le test au monofilament et l'âge en classes.	123
<b>Tableau 37:</b> Fréquence de la neuropathie périphérique en fonction de l'ancienneté du diabète, l'HbA1c et l'IMC.	124
<b>Tableau 38:</b> Fréquence de la neuropathie périphérique en fonction de la présence d'une rétinopathie et du taux d'albuminurie des 24h.	125
<b>Tableau 39:</b> Description des caractéristiques de l'HTA dans la population d'étude	126
<b>Tableau 40:</b> Répartition des patientes selon l'âge, l'obésité abdominale, l'ancienneté du diabète et l'HbA1c en fonction de leur statut tensionnel.	128
<b>Tableau 41:</b> Taux moyens des fractions lipidiques des patientes de la population d'étude	129
<b>Tableau 42 :</b> Répartition des patientes selon leur IMC et la dyslipidémie	129
<b>Tableau 43:</b> Distribution des patientes selon les cibles lipidiques recommandées.	130
<b>Tableau 44:</b> Fréquence des antécédents familiaux d'hérédité coronaire	130
<b>Tableau 45:</b> Fréquence de la sédentarité dans la population d'étude.	131
<b>Tableau 46:</b> Fréquence de la sédentarité en fonction de l'âge, l'IMC, l'ancienneté du diabète, l'HbA1c et l'HTA	131
<b>Tableau 47:</b> Fréquence du tabagisme dans la population d'étude	132
<b>Tableau 48:</b> Distribution des patientes selon l'âge, l'IMC, l'ancienneté du diabète et l'HbA1c en fonction de leur statut tabagique	133
<b>Tableau 49:</b> Distribution des FDR CV et des complications diabétiques selon le statut tabagique des patientes.	135
<b>Tableau 50:</b> Distribution de la population d'étude selon les antécédents de maladie inflammatoire chronique	136
<b>Tableau 51:</b> Répartition des patientes de la population d'étude selon le mode de contraception utilisé	136
<b>Tableau 52:</b> Répartition des patientes selon le score de Beck (Beck Depression Index (BDI))	137
<b>Tableau 53:</b> Répartition de la dépression selon les différents FDR CV et les complications diabétiques micro-vasculaires	139
<b>Tableau 54:</b> Répartition de la dépression selon les complications diabétiques micro-vasculaires.	140
<b>Tableau 55:</b> Fréquence de l'hypothyroïdie et de l'hypothyroïdie infra-clinique (HIC)	141
<b>Tableau 56:</b> Répartition des patientes selon la présence ou non d'une HIC, et les différents FDR CV et les complications diabétiques micro-vasculaires	142
<b>Tableau 57:</b> Répartition des patientes selon la présence ou non d'une HIC, et les complications diabétiques micro-vasculaires	143
<b>Tableau 58:</b> Répartition des patientes selon le type d'évènement présenté	144
<b>Tableau 59:</b> Distribution des patientes avec ECV selon les classes d'âge	144
<b>Tableau 60:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » par classes d'âge	145
<b>Tableau 61:</b> Situation familiale et professionnelle des patientes des groupes « cas » et « témoins »	146
<b>Tableau 62:</b> Distribution des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon leur IMC	147
<b>Tableau 63:</b> Distribution des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon leur tour de taille	147
<b>Tableau 64:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon l'ancienneté du diabète.	149
<b>Tableau 65:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le nombre de traitements pris (ADO et insuline)	150
<b>Tableau 66:</b> Type de traitement anti-diabétique dans les groupes de patientes avec et sans ECV.	151
<b>Tableau 67:</b> Répartition des patientes dans les 2 groupes en fonction de leur taux d'HbA1c	152
<b>Tableau 68:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la présence d'une complication microvasculaire	153
<b>Tableau 69:</b> Taux moyen d'albuminurie dans les groupes « cas » et « témoins »	154

<b>Tableau 70:</b> Distribution de l'HTA selon le statut des patientes (n=714)	155
<b>Tableau 71:</b> Pressions artérielles moyennes selon le statut des patientes	156
<b>Tableau 72:</b> Nombre d'antihypertenseurs prescrits chez les patientes selon leur statut.	156
<b>Tableau 73:</b> Taux moyens des fractions lipidiques selon le statut des patientes	157
<b>Tableau 74:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon les objectifs lipidiques recommandés.	158
<b>Tableau 75:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon les antécédents d'hérédité familiale coronaire précoce	159
<b>Tableau 76:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la sédentarité	159
<b>Tableau 77:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le tabac	160
<b>Tableau 78:</b> Répartition des patientes avec et sans ECV selon les antécédents de maladie inflammatoire chronique	161
<b>Tableau 79:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le type de contraception utilisée	162
<b>Tableau 80:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la durée contraception oestro-progestative orale en classes de 5 ans	162
<b>Tableau 81:</b> Âge moyen des patientes des groupes « cas » et « témoins » à la ménopause.	163
<b>Tableau 82:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon leur statut ménopausique	163
<b>Tableau 83:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le score de Beck	164
<b>Tableau 84:</b> Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la présence d'une hypothyroïdie infra-clinique (HIC)	164
<b>Tableau 85:</b> Résultats de l'analyse par régression logistique univariée	169
<b>Tableau 86:</b> Régression logistique : Etude de l'association entre DT2 et ECV avec ajustement sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires	171
<b>Tableau 87:</b> Régression logistique : Etude de l'association entre la ménopause précoce et la survenue d'ECV.	172
<b>Tableau 88:</b> Régression logistique : Etude de l'association entre la contraception et risque de survenue d'ECV	173
<b>Tableau 89:</b> Régression logistique : Etude de l'association entre la dépression et la survenue d'ECV	174
<b>Tableau 90:</b> Régression logistique : Etude de l'association entre DT2 et ECV avec l'hypothyroïdie infra-clinique comme variable d'intérêt principal	175
<b>Tableau 91:</b> Régression logistique multiple : Modèle initial	177
<b>Tableau 92:</b> Régression logistique multiple : Modèle final obtenu par la méthode de Wald pas à pas descendante.	178
<b>Tableau 93:</b> Fréquence de la macro-angiopathie diabétique dans différentes études menées dans des populations DT2	182
<b>Tableau 94:</b> Fréquences du surpoids et de l'obésité au cours du diabète dans différentes études	186
<b>Tableau 95:</b> Fréquence des complications micro-angiopathiques au cours du diabète	189
<b>Tableau 96:</b> Fréquence de la dyslipidémie et valeurs moyennes des fractions lipidiques dans des populations de patients DT2	195
<b>Tableau 97:</b> Fréquence de la dépression au cours du DT2	202



## Liste des symboles, abréviations et acronymes

% : Pourcentage

< : Inférieur

≤ : Inférieur ou égal

> : Supérieur

≥ : supérieur ou égal

= : égalité

**4S** : Scandinavian Simvastatin Survival Study

**ACC** : American Heart Association

**Ac anti-TPO** : Anticorps anti-thyropéroxydase

**ACCORD** : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study

**AG** : Acides Gras

**ADA** : American Diabetes Association

**ADO** : Antidiabétiques oraux

**ADVANCE** : Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation

**Ag** : Antigène

**AHA** : American Heart Association

**AIT** : Accident ischémique transitoire

**ALLHAT** : Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

**AOMI** : Artériopathie des membres inférieurs

**ApoB** : Apolipoprotéine B

**ATP** : Adénosine Tri-Phosphate

**ASCOT** : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial

**ASH** : American Heart Society

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**BARI2D** : The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial

**BBG** : bloc de branche gauche

**BDI** : Beck Depression Inventory

**CARE** : Cholesterol and Recurrent Events Trial

**cm** : centimètre

**COC** : Contraceptifs Oraux Combinés

**CRP** : C Reactive Protein

**CT** : cholestérol total

**CV** : Cardio-vasculaire

**DCCT** : Diabetes Control and Complications Trial

**DECODE** : Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DIU** : Dispositif Intra-Utérin  
**dl** : Décilitre  
**DSM IV-TR** : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders  
**DT1** : Diabète de Type 1  
**DT2** : Diabète de type 2

**ECG** : Electrocardiogramme  
**ECV** : évènement cardio-vasculaire  
**EE** : Ethinyl Oestradiol  
**EP** : Embolie pulmonaire  
**ESC** : European Society of Cardiology  
**ET** : Ecart-Type  
**EULAR** : European League Against Rheumatism

**FA** : Fibrillation Auriculaire  
**FIELD** : Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes  
**FCRS** : Framingham Coronary Risk Score  
**FDR** : facteur de risque  
**FSH** : Follicle Stimulating Hormone

**g** : gramme  
**GAJ** : Glycémie à jeûn  
**GB** : Globules blancs  
**HbA1c** : hémoglobine glyquée

**h** : heure  
**HDL** : High Density Lipoprotéin  
**HDRS** : Hamilton Depression Rating Scale  
**Hg** : Mercure  
**HGPO** : Hyperglycémie provoquée per os  
**HIC** : Hypothyroïdie Infra-Clinique  
**HLA** : Human Leucocyte Antigen  
**HOMA IR** : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance  
**HPS** : Heart Protection Study  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**HR** : Hazard ratio

**IC à 95%** : Intervalle de Confiance à 95%  
**ICAM** : Intercellular Adhesion Molecule  
**IDM** : Infarctus du myocarde  
**IDF** : International Diabetes Federation  
**IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion  
**IL** : Interleukine  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IMID** : Immune Mediated Inflammatory Diseases

**IPS** : index de pression systolique  
**IRM** : Image par résonance magnétique  
**ISH** : International Heart Society

**JNCVIII** : Joint National Committee VIII

**JUPITER** : Justification for the Use of Statins in Primary Prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial

**Kg** : Kilogramme

**LIPID** : The Long-term Intervention with Pravastatin In Ischaemic Disease

**LDL** : Low Density Lipoprotein

**LGT** : Ligature de trompes

**LH** : Luteinizing Hormone

**Look AHEAD** : Action for Health in Diabetes study

**LT** : Lymphocyte T

**μmol** : micromole

**m** : mètre

**m<sup>2</sup>** : mètre élevé au carré

**MA** : Méta-Analyse

**MCV** : Maladies cardio-vasculaires

**MICRO-HOPE** : The Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes in HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study)

**Min** : Minimum

**Max** : Maximum

**ml** : millilitre

**mm** : millimètre

**MODY** : Maturity-Onset Diabetes of the Young

**Moy** : Moyenne

**NCEP-ATP III** : National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III

**NDGG/OMS** : National Diabetes Data Group/ Organisation Mondiale de la Santé

**ng** : nanogramme

**NGSP** : National Glycohemoglobin Standardisation Program

**NHANES** : National Health and Nutrition Examination Surveys

**NHEFS** : (National Health and Nutrition Examination Survey Follow-Up Study Cohort)

**NICE** : The National Institute for Health and Care Excellence

**NS** : Non significatif

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONS** : Office National des Statistiques

**OR** : Odd ratio

**PA** : Pression Artérielle

**PDGF-B** : Platelet derivated growth factor B  
pmol : picomole  
**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde  
**PROactive** : PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events  
**PROCAM** : PROspective CARdiovascular Munster study  
**PROSPER** : The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

**RAA** : Rénine Angiotensine Aldostérone  
**RD** : Rétinopathie diabétique  
**RR** : Risque relatif  
**RRR** : Réduction du Risque Relatif

**s** : seconde  
**SCA** : Syndrome coronaire aigu  
**SCORE** : COronary Risk Evaluation  
**SFD** : Société Francophone du Diabète  
**SFE** : Société Française d'Endocrinologie  
**SLICC** : Systemic Lupus International Collaborating Clinics  
**SM** : Syndrome métabolique  
**SNA** : Système Nerveux Autonome  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**STENO2** : Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes  
**SWAN** : Study of Women's Health Across the Nation

**T3** : Tri-iodo-thyronine  
**T4** : Tétrai-iodo-thyronine  
**TAHINA** : Epidemiological transition and health in North Africa  
**TBG** : Thyroïd Binding Globulin  
**TDM** : TomoDensitoMétrie  
**TG** : Triglycérides  
**TNc** : troponines cardiaques  
**tPA** : Activateur tissulaire du plasminogène  
**TPO** : Thyropéroxydase  
**TRH** : thyrotropin-releasing hormone  
**TSH** : Thyroid Stimulating Hormone  
**TSHus** : Thyroid Stimulating Hormone ultra-sensible

**UACR** : ratio créatinine/albumine  
**UI** : Unité Internationale  
**UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabetes Study

**VADT** : The Veterans Affairs Diabetes Trial  
**VEGF** : Vascular Endothelium growth factor  
**VCAM** : vascular cell adhesion molecule  
**VS** : Vitesse de sédimentation

**Rapport-Gratuit.com**



## Introduction :

Les maladies cardio-vasculaires (MCV), correspondent à un ensemble de pathologies affectant le cœur et le système circulatoire. Elles comprennent les cardiopathies coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires (accidents vasculaires cérébraux), l'hypertension artérielle (HTA), les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales, et l'insuffisance cardiaque<sup>[1]</sup>.

Les évènements cardio-vasculaires (ECV) en font partie, et n'ont pas de définition consensuelle<sup>[2]</sup>. Ce terme est utilisé pour désigner différentes situations pathologiques intéressant le système cardio-vasculaire d'une manière générale<sup>[3]</sup>. Ils sont une conséquence du développement de l'athérosclérose. On y retrouve essentiellement les maladies coronaires, à savoir l'angine de poitrine, la cardiopathie coronarienne, l'infarctus du myocarde fatal ou non, la mort subite, mais aussi la pathologie cérébrale vasculaire représentée par l'accident vasculaire cérébral et l'accident ischémique transitoire, la maladie vasculaire périphérique telle que l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et les gestes de revascularisation coronarienne ou l'endartériectomie carotidienne.

Les MCV sont la première cause de morbi-mortalité dans le monde, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), elles sont responsables de 29.2% de l'ensemble des décès, soit environ 16.7 millions de personnes en 2003. 80% de ces décès surviennent dans des pays en voie de développement<sup>[4]</sup>.

Le diabète de type 2 (DT2), entretient des liens intimes avec ces pathologies, qui constituent la première cause de mortalité (60 à 80%) des patients. En effet, l'excès de mortalité lié au diabète est estimé à 6.8% tous âges confondus<sup>[5]</sup>. Dès 1998, les travaux de Haffner et al. ont permis de considérer le risque d'un patient diabétique indemne d'ECV comme équivalent à celui d'un patient non diabétique en prévention secondaire, c'est-à-dire ayant déjà subi un ECV (infarctus du myocarde)<sup>[6]</sup>.

L'ensemble des études réalisées depuis sur le sujet ont montré que le patient diabétique de type 2 avait un risque plus élevé de survenue d'ECV que celui des non diabétiques, avec un âge de survenue plus précoce, de 15 ans en moyenne<sup>[7]</sup>, et une morbi-mortalité plus élevée<sup>[8]</sup>.

Par ailleurs, le diabète, maladie vasculaire par excellence, entraîne très tôt via le déséquilibre glycémique, des dommages vasculaires et le développement d'une micro-angiopathie diabétique. Il agit comme un « accélérateur » de l'athérosclérose, responsable d'un vieillissement prématuré du système vasculaire artériel<sup>[9]</sup>.

Le diabète n'est pas le seul facteur contribuant au développement des complications macro-vasculaires, représentées par les MCV. Les autres facteurs de risque cardio-vasculaires (FDR CV), fréquemment associés tels que l'HTA, la dyslipidémie, la sédentarité et l'obésité androïde, contribuent également à la survenue de ces complications.

De par la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans le monde, et en Algérie tout particulièrement, pays qui a amorcé une transition épidémiologique depuis la fin des années 1980, le diabète constitue un enjeu majeur de santé publique.

L'Algérie dont la population modifie son mode de vie, avec un abandon du régime dit méditerranéen, et l'adoption d'une alimentation hypercalorique, riche en graisses et en sucres, connaît aussi une hausse de la prévalence du surpoids, de l'obésité et de la sédentarité. Tout cela concourt à une augmentation de la prévalence de pathologies telles que le diabète ou l'HTA, qui favorisent elles-mêmes le développement de l'athérosclérose et la survenue de MCV. L'allongement de l'espérance de vie, l'amélioration du système de soins, le recul des maladies transmissibles sont autant d'autres facteurs faisant craindre dans les années à venir une augmentation spectaculaire de l'incidence de ces maladies dans notre pays<sup>[10]</sup>.

Ainsi, les MCV apparaissent comme une source de morbidité importante, se situant au deuxième rang des motifs d'hospitalisation en Algérie<sup>[10]</sup>. Selon l'OMS, les MCV sont la première cause de mortalité, avec une augmentation proportionnelle passant de 28% en 2010 à 41% en 2014<sup>[11, 12]</sup>.

Le rôle des FDR CV est considérable, en exerçant un effet synergique sur le processus d'athérosclérose, lit d'évènement cardio-vasculaire. L'étude du profil cardio-métabolique de la population Algérienne a fait l'objet de plusieurs études. Certaines ont été réalisées en population générale, d'autres spécifiquement sur des populations diabétiques. Elles ont permis l'étude des FDR CV, de leur importance en termes de prévalence ainsi que de leurs liens avec la survenue d'ECV.

En Algérie, la prévalence du DT2 est estimée à 12.3% chez l'adulte âgé entre 35 et 70 ans. Elle augmente avec l'âge. Le DT2 concerne 3.5% environ des Algériens de 40 à 44 ans, près de 10% des 50 - 54 ans et 17% des 65 - 69 ans<sup>[10]</sup>. La prévalence de l'HTA est également importante intéressant plus d'un tiers de la population adulte de plus de 35 ans<sup>[13]</sup>. Par ailleurs, la prévalence de l'obésité est en augmentation dans toutes les tranches d'âge et touche plus particulièrement les femmes qui, de plus, sont plus souvent sédentaires que les hommes<sup>[14-16]</sup>.



## Problématique :

Le diabète de type 2 est considéré aujourd'hui comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. En effet, 60 - 80% de la mortalité des patients diabétiques de type 2 est d'origine cardio-vasculaire<sup>[5]</sup>.

En comparaison aux sujets non diabétiques, le risque d'ECV est plus élevé chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients non diabétiques, après ajustement sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires<sup>[17, 18]</sup>.

Bien que le risque absolu d'ECV soit plus élevé chez les hommes diabétiques, il n'en demeure pas moins que le risque relatif d'ECV considéré selon le genre, est beaucoup plus élevé chez les femmes<sup>[19]</sup>. Leur risque est en effet quintuplé en comparaison aux femmes non diabétiques alors que celui des hommes est doublé, ce qui suscite de nombreuses interrogations<sup>[20]</sup>.

Les premières études autour du risque cardio-vasculaire (RCV) et l'individualisation des principaux facteurs de risque remontent à la seconde moitié du siècle dernier, avec notamment l'étude de la Framingham Heart Study, débutée en 1948. Le développement des méthodes statistiques inférentielles et de la médecine factuelle ont permis en effet des avancées scientifiques considérables sur la connaissance et le traitement des FDR CV et des ECV.

Par ailleurs, les premiers essais cliniques menés pour le traitement pharmacologique de FDR CV, notamment la dyslipidémie avec l'avènement des statines, ont été réalisés avec des effectifs essentiellement de sexe masculin<sup>[21]</sup>. Les recommandations et indications thérapeutiques issues de ces études ont ensuite été généralisées à l'ensemble des populations, diabétiques ou non, hommes comme femmes.

Jusqu'à un passé récent, la spécificité féminine n'était évoquée que pour des problèmes de santé d'ordre purement gynécologique ou obstétrical. Or, des différences notables hommes/femmes, en particulier chez les femmes diabétiques, en matière de risque de survenue d'ECV mortel ou non sont réelles et ont été soulignées par des analyses d'études récentes<sup>[22]</sup>.

Indépendamment du fait que les femmes n'aient été intégrées dans les protocoles d'essais cliniques qu'à partir des années 1990, des données de littérature soulignent que les prescriptions et les recommandations sont moins souvent appliquées chez les femmes, les objectifs thérapeutiques moins souvent atteints<sup>[23, 24]</sup>.

En effet, pendant longtemps, la MCV était considérée comme une maladie essentiellement masculine, de par la protection œstrogénique féminine hormonale naturelle avant la ménopause. Ceci s'avère pourtant ne plus être le cas chez la femme diabétique, qui perd cette protection hormonale avant la survenue de la ménopause<sup>[25]</sup>.

L'existence potentielle d'une différence de réponse selon le sexe aux traitements des FDR CV (traitement de la dyslipidémie et de l'hypertension artérielle (HTA), en prévention primaire et secondaire) a été étudiée de même que l'effet de l'intensification des traitements de ces FDR CV.

Ainsi, l'efficacité des traitements du diabète, de l'HTA et de la dyslipidémie ne semble pas différente selon le genre, aussi bien en prévention primaire que secondaire<sup>[26]</sup>. Il semble néanmoins exister des différences de réponse à l'aspirine selon le sexe. Le risque hémorragique semble plus important chez la femme<sup>[27]</sup>. Bien que non recommandée en routine en prévention primaire chez les patients diabétiques, l'aspirine à dose anti-agrégante apparaît plus efficace en prévention du risque d'AVC chez la femme, plus efficace en prévention du risque d'infarctus du myocarde chez l'homme<sup>[28]</sup>.

Le traitement intensif des différents FDR CV a en effet permis d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire (CV) des femmes. Malgré tout, en comparaison aux hommes, la population diabétique féminine conserve un sur-risque CV dont les raisons sont encore peu précises. De fait, plusieurs hypothèses ont été émises, avançant le rôle possible d'autres facteurs.

- Tout d'abord, les femmes diabétiques cumuleraient un nombre plus important de facteurs de risque cardio-vasculaires (FDR CV), plus sévères que pour les hommes diabétiques, dont le lien avec les ECV est clairement établi. L'adhérence au traitement serait également moins bonne pour les femmes<sup>[28]</sup>.

- Les facteurs hormonaux ont également été incriminés : Les femmes DT2 ont en effet un déséquilibre de la balance androgène – œstrogène favorisant un état d’insulino-résistance tel que celui rencontré dans le syndrome des ovaires polykystiques. Elles ont des taux d’androgènes plus élevés que la population féminine non diabétique : ceci engendrerait des complications métaboliques qui participeraient au profil de RCV plus sévère de ces femmes et annulerait l’effet de protection hormonale naturelle des femmes<sup>[29]</sup>.
- La grossesse est une période durant laquelle de nombreuses modifications hormonales et métaboliques surviennent. La survenue d’une pré-éclampsie ou d’une HTA gravidique sont des situations reconnues comme prédisposant à la survenue à distance d’évènements coronaires aigus et d’accidents vasculaires cérébraux, fatals et non fatals<sup>[30]</sup>. Le diabète gestationnel semble également constituer non seulement un facteur prédisposant à la survenue d’un diabète de type 2, mais également un facteur permettant l’identification de femmes dont le risque cardio-vasculaire est plus élevé<sup>[31]</sup>.
- Un processus inflammatoire plus fréquent chez les femmes : Les femmes DT2 ont en effet un profil inflammatoire biologique et des phénomènes de la coagulation plus souvent perturbés que chez les hommes<sup>[32]</sup>.
- Les manifestations cliniques présentées par les femmes lors d’un ECV se singularisent aussi de celles des hommes. En effet, l’expression clinique lors des syndromes coronaires aigus (SCA) est plus souvent frustrée ou atypique, pouvant se manifester par de l’asthénie ou par une douleur moins intense et de siège différent de celles décrites par les hommes. Le diagnostic serait ainsi plus souvent méconnu, et donc la prise en charge thérapeutique retardée et moins intensive<sup>[22]</sup>.
- La réponse des femmes DT2 aux traitements interventionnels tels que l’angioplastie per cutanée et les pontages coronariens est en général moins bonne que celle de leurs homologues masculins<sup>[22]</sup>.

- Des différences anatomiques mais aussi une atteinte de la microcirculation et une dysfonction endothéliale plus sévère sont également avancées comme explication à ces différences. Pour exemple, l'insuffisance cardiaque diastolique, fréquente chez les femmes DT2, est secondaire à une atteinte de la microcirculation. Son diagnostic est généralement établi à un stade avancé, entraînant un pronostic plus sévère<sup>[22]</sup>.
- Les maladies inflammatoires sont actuellement considérées comme des FDR CV à part entière pourrait également exercer un rôle. Ceci a été très bien étudié au cours de la polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire la plus fréquente mais également au cours du lupus systémique<sup>[22]</sup>.
- La dépression, plus fréquente au cours du DT2 et touchant 2 fois plus de femmes que d'hommes diabétiques, a un rôle établi dans la survenue d'ECV, de façon indépendante aux autres FDR CV. La dépression a des effets délétères reconnus sur le système cardio-vasculaire<sup>[33, 34]</sup>.

En Algérie, les femmes sont plus souvent atteintes de diabète de type 2 que les hommes, en particulier à un âge avancé. Différents indices soulignent par ailleurs une augmentation de l'incidence du diabète beaucoup plus importante pour les femmes que pour les hommes. En effet, les modifications du mode de vie des Algériens et la période de terrorisme durant les années 1990 ont considérablement changé l'environnement et le mode de vie de la population. La sédentarité et l'obésité sont ainsi beaucoup plus fréquemment rencontrées chez les femmes que chez les hommes. Le nombre de maladies cardio-vasculaires a également considérablement augmenté, notamment chez les femmes. La fréquence des AVC serait ainsi identique entre les hommes et les femmes, mais ils surviendraient à un âge plus jeune chez les femmes ; les maladies coronaires, en augmentation chez les femmes, seraient responsables d'une mortalité plus élevée chez ces dernières comparativement aux hommes. Ainsi, le profil cardio-métabolique des femmes Algériennes semble très particulier, propice au développement de maladies telles que le diabète et l'HTA, et ceci avec une tendance de progression différente de celle des hommes Algériens<sup>[35]</sup>.

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez la femme diabétique de type 2 en Algérie, notamment pour l'étude de facteurs impliqués dans le risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires. Au regard de ces données, à la fois internationales, et épidémiologiques nationales soulignant l'évolution particulière du profil métabolique des femmes Algériennes, nous avons proposé un protocole d'étude de type cas-témoin réalisée dans une population féminine DT2. Les objectifs de l'étude sont d'en étudier le profil clinico-épidémiologique, de déterminer l'impact des différents FDR CV sur la survenue d'ECV mais aussi de préciser la présence d'un lien éventuel avec d'autres facteurs plus fréquemment rencontrés chez les femmes et enfin, d'établir un modèle de risque cardio-vasculaire prenant en considération différents facteurs incriminés éventuels.

Une meilleure connaissance du profil cardio-vasculaire de nos patientes permettrait d'améliorer leur prise en charge, mais aussi d'engager une réflexion sur les particularités de notre population. Elle conduirait également à considérer le rôle d'autres facteurs dans la survenue d'ECV. Des études prospectives, pourraient ensuite être envisagées afin d'en déterminer le caractère causal ou non, et permettre d'établir un score de risque cardio-vasculaire spécifique aux femmes diabétiques de type 2 applicable à l'ensemble de la population.



## **PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**



## 1. Le diabète de type 2 :

### 1. Définition - Classification :

Le diabète représente un ensemble de pathologies différentes qui ont en commun un état d'hyperglycémie chronique. Différents mécanismes pathogéniques peuvent en être responsables. Les traitements dépendent du type ou de l'étiologie du diabète.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a établi des critères diagnostiques biologiques du diabète sucré<sup>[36]</sup> (**Tableau 1**). On y retrouve différents seuils définissant l'hyperglycémie à jeun non diabétique, l'intolérance aux hydrates de carbone et le diabète.

L'hyperglycémie modérée à jeun se caractérise par une glycémie à jeun supérieure au seuil de la glycémie normale de 1.10 g/l (6.1 mmol/l) mais inférieure à 1.26 g/l (7 mmol/l) avec une glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure de l'HGPO (Hyperglycémie provoquée per os avec 75 g de glucose) normale, inférieure à 1.40 g/l (7.8 mmol/l).

L'intolérance au glucose se caractérise par une glycémie à jeun entre 1.10 g/l et 1.26 g/l et une glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure après charge orale de glucose comprise entre 1.40 g/l (7.8 mmol/l) et 2 g/l (11.1 mmol/l).

On parle de diabète lorsque la glycémie veineuse à jeun est supérieure ou égale à 1.26 g/l (7 mmol/l) à 2 reprises ou que la glycémie est supérieure ou égale à 2 g/l (11.1 mmol/l) à la 2<sup>ème</sup> heure de l'HGPO ou à n'importe quel moment de la journée.

Ces définitions ont été établies à partir d'études épidémiologiques qui ont déterminé un seuil glycémique à risque de micro-angiopathie, notamment de rétinopathie diabétique. L'hyperglycémie modérée à jeun ainsi que l'intolérance au glucose sont associées à un risque non de micro-angiopathie mais de macro-angiopathie, en particulier chez les patients cumulant des signes cliniques d'insulino-résistance. Il s'agit d'une répartition androïde de la graisse, de l'HTA, du profil lipidique de type HDL bas et triglycérides élevés<sup>[37]</sup>.

L'ADA (American Diabetes Association) a proposé l'HbA1c (Hémoglobine glycosylée) comme outil diagnostique du diabète. Un dosage de l'HbA1c certifié NGSP (National Glycohemoglobin Standardisation Program) supérieur ou égal à 6.5% suffit pour le diagnostic. Cependant, ce critère n'a pas été adopté dans la définition OMS du diabète, essentiellement en raison du coût plus élevé du dosage comparativement aux glycémies, et au manque de disponibilité de ce dosage dans certaines régions du monde, notamment dans les pays en voie de développement<sup>[38]</sup>.

**Tableau 1 :** Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète et autres catégories de l'hyperglycémie selon l'OMS 1999<sup>[36]</sup>.

	Glycémie à jeun mmol/l (g/l)		Glycémie plasmatique 2h après une charge de 75g de glucose
Régulation normale du glucose	< 6.1 (1.10)	Et	< 7.8 (1.40)
Hyperglycémie modérée à jeun	≥ 6.1 (1.10) et < 7.0 (1.26)	Et	< 7.8 (1.40)
Intolérance au glucose	< 7.0 (1.26)	Et	≥ 7.8 (1,40) et < 11.1 (2.00)
Diabète	≥ 7.0 (1.26)	Ou	≥ 11.1 (2.00)

mmol/l= millimole par litre, g/l=gramme par litre

Le diabète de type 2 (DT2), anciennement appelé diabète non insulino-dépendant, est le plus fréquent des différents types de diabète dans la classification établie par l'OMS. (**Tableau 2**) et le NDGG/OMS (National Diabetes Data Group/ Organisation Mondiale de la Santé) modifiée par l'ADA. Il se caractérise par une insulino-résistance, elle-même favorisée par l'obésité et la sédentarité. Il évolue vers un état de déficience relative de l'insulino-sécrétion dans un premier temps, puis de déficience absolue.

**Tableau 2: Classification étiologique des diabète selon l'OMS, 1999<sup>[36]</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Le diabète de type 1</b> : par destruction de la cellule beta de Langerhans et entraînant généralement une insulinopénie absolue. Il est de 2 sous-types auto-immun et idiopathique.</li>   <li>– <b>Le diabète de type 2</b> qui peut aller d'une insulino-résistance prédominante avec insulinopénie relative jusqu'à un defect insulinosécrétoire prédominant avec ou sans insulino-résistance.</li>   <li>– <b>Les autres types spécifiques de diabète sucré</b> comprennent:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Les défauts génétiques de la cellule béta</u> : le MODY 1 par mutation du gène HNF4α sur le chromosome 20, le MODY 2 par mutation du gène glucokinase sur le chromosome 7, le MODY 3 par mutation du gène HNF1α sur le chromosome 12, le MODY 4 par mutation du gène IPF-1 sur le chromosome 13, les mutations du DNA mitochondrial et autres.</li> <li>- <u>Les défauts génétiques de l'action de l'insuline</u> qui comprennent l'insulinorésistance de type A, le léprechaunisme, le syndrome de Rabson-Mendenhall, le diabète lipoatrophique et autres.</li> <li>- <u>Les affections du pancréas exocrine</u> dans lesquelles on retrouve la pancréatopathie fibro-calculeuse, la pancréatite, le traumatisme pancréatique/pancréatectomie, la néoplasie, la fibrose kystique et autres.</li> <li>- <u>Les endocrinopathies</u> telles que le syndrome de Cushing, l'acromégalie, le phéochromocytome, le glucagonome, l'hyperthyroïdie, le somatostatine, et autres.</li> <li>- <u>Les diabètes sucrés d'origine médicamenteuse ou chimique</u> qui peuvent être entraînés par l'acide nicotinique, les glucocorticoïdes, les agonistes alpha-adrénériques, les agonistes bêta-adrénériques, les thiazidiques, le dilantin, la pentamidine, le vacor, l'interféron alpha et autres.</li> <li>- <u>Les infections</u> telles que la rubéole congénitale, l'infection à cytomégalovirus et autres.</li> <li>- <u>Les formes rares de diabète d'origine immunitaire</u> tels que le syndrome des anticorps à l'insuline, les anticorps anti-récepteurs à l'insuline, le syndrome dit de "l'homme raide" et autres.</li> <li>- <u>Les autres syndromes génétiques parfois associés avec un diabète</u> tels que le syndrome de Down, l'ataxie de Friedreich, la chorée de Huntington, le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Lawrence-Moon-Biedel, la dystrophie myotonique, la porphyrie, le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Turner, le syndrome de Wolfram et autres.</li> </ul> </li>   <li>– <b>Le diabète gestationnel</b> qui inclut les formes gestationnelles d'intolérance au glucose et le diabète gestationnel.</li> </ul>
---

## 2. Epidémiologie:

### a. Prévalence du DT2 dans le monde :

La prévalence mondiale du DT2 est en forte augmentation. Elle est ainsi passée de 6.4% en 2010 à 8.5% en 2014<sup>[39, 40]</sup>.

La répartition de cette augmentation n'est cependant pas homogène selon les pays considérés. Ainsi, l'augmentation du nombre de patients diabétiques serait de 69% dans les pays en voie de développement, alors qu'elle ne serait que de 20% dans les pays développés. La progression de la prévalence du diabète est en effet plus rapide dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires<sup>[40, 41]</sup>.

L'utilisation de méthodes statistiques différentes, l'augmentation de l'incidence de l'obésité<sup>[42]</sup>, les modifications du mode de vie des populations, de même que l'amélioration des soins et l'allongement de la survie des patients diabétiques sont autant d'éléments contributifs aux estimations d'accroissement des taux d'incidence mais aussi de prévalence du DT2.

### b. Prévalence du diabète au Maghreb et en Algérie :

L'augmentation attendue de la prévalence du DT2 en Afrique du Nord et au Moyen Orient est la seconde plus forte au monde, avec un accroissement de 96.2% du nombre de patients en 2035<sup>[43]</sup>. En Tunisie, la prévalence du diabète est en constante progression depuis 1979 évaluée alors aux alentours de 3.5%. Elle était estimée à 9.9% en 1997 et à 15.1% en 2005<sup>[44]</sup>.

L'Algérie connaît également une augmentation importante de la prévalence du diabète, passant de 6.8% en 1990<sup>[45]</sup> à 8.8% en 2004<sup>[46]</sup> puis à 12.3% en 2005 avec une prévalence plus élevée pour les femmes (12.5%) que pour les hommes (11.8%)<sup>[10]</sup>.

La prévalence du DT2 augmente avec l'âge. En effet, 3.5% environ des Algériens de 40 à 44 ans sont diabétiques de type 2, près de 10% entre 50 - 54 ans et 17% entre 65 - 69 ans<sup>[10]</sup>.

**(Tableau 3)**. Dans une étude récente réalisée dans l'Ouest Algérien, la prévalence du diabète chez les sujets âgés de 65 ans et plus est de 26.7%<sup>[47]</sup>.

55% des patients diabétiques en Algérie présentent une hypertension artérielle. Dans l'étude de Chami et Al. portant sur des patients diabétiques de type 2 âgés, elle est retrouvée dans 78% des cas<sup>[47]</sup>. 70 à 75% d'entre eux ont un surpoids ou une obésité avec un IMC (Indice de Masse Corporelle)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup><sup>[48]</sup>.

**Tableau 3:** Prévalence du diabète selon l'âge en Algérie<sup>[10]</sup>

Classe d'âge (années)	35 – 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 – 59	60 - 64	65 - 69
Fréquence du diabète (%)	2.01	3.44	7.17	9.88	9.25	18.60	17.30

### 3. Complications macrovasculaires du diabète de type 2 :

Les MCV représentent la première cause de mortalité chez les patients diabétiques. Elles font partie des complications dites macro-vasculaires du diabète. L'excès de mortalité liée au diabète est estimé à 6.8% tous âges confondus.

Dès 1998, les travaux de Haffner ont permis de considérer que le risque d'un patient diabétique indemne d'infarctus du myocarde était similaire à celui d'un patient non diabétique ayant déjà eu un évènement cardio-vasculaire majeur (infarctus du myocarde)<sup>[6]</sup>. Le diabète de type 2 est ainsi actuellement considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur.

L'âge de survenue des ECV est plus précoce, survenant en moyenne 15 ans plus tôt par rapport aux non diabétiques<sup>[7]</sup>. Les autres FDR CV tels que l'HTA, et la dyslipidémie s'associent fréquemment au DT2 et contribuent au développement des complications macro-vasculaires. Ces dernières résultent de la conjonction d'une part des effets de l'hyperglycémie chronique et d'autre part de ceux liés à l'insulino-résistance <sup>[49, 50]</sup>.

Il existe un lien entre équilibre glycémique et la survenue de complications macro-angiopathiques. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) comparant 2 groupes de patients DT2 nouvellement diagnostiqués, mis sous traitement intensif et conventionnel respectivement, ne retrouvait initialement pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne la survenue des complications macro-vasculaires. Cet effet est retrouvé néanmoins 10 ans plus tard, avec une réduction de 15% du risque de survenue d'un IDM, de 17% d'un décès lié au diabète et de 13% de décès toute cause confondue dans le groupe intensif initial<sup>[51]</sup>.

Le lien est continu linéaire. Les complications liées au diabète, micro et macro-vasculaires (infarctus du myocarde, AVC et artériopathie des membres inférieurs) sont significativement réduites à chaque baisse de l'HbA1c de 1%<sup>[52]</sup>.

#### a. Les évènements coronariens :

Ce sont les syndromes coronaires aigus et l'angor.

##### ❖ *Les syndromes coronaires aigus (SCA) :*

Les SCA sont la conséquence d'une rupture d'une plaque d'athérome qui entraîne une réduction du flux sanguin coronarien. Urgences diagnostiques et thérapeutiques, ils incluent dans l'ancienne terminologie l'angor instable, l'infarctus du myocarde transmural avec et sans onde Q. Le diagnostic est porté sur la présence d'éléments cliniques, électriques (SCA ST+ ou ST-) et biologiques (dosage des marqueurs d'ischémie myocardique).

En 2012, une définition consensuelle de l'infarctus du myocarde a été établie comprenant l'utilisation de critères cliniques, biologiques et électriques précis<sup>[53]</sup>.

Cette définition a été publiée par un consensus d'experts en 2012 (Third universal definition of myocardial), adoptée par l'ESC (European Society of Cardiology) puis traduite en français pour le site de la cardiologie francophone. **(Ci-après)**

**Critères diagnostics de l'infarctus du myocarde aigu et ancien<sup>[53]</sup> :**

**Infarctus du myocarde aigu :**

« Le terme infarctus aigu du myocarde (IDM) doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique d'une ischémie myocardique aiguë. Dans ces conditions l'un quelconque des critères suivants répond au diagnostic d'IDM :

- Détection d'une élévation et/ou baisse d'un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque TNc) avec au moins une valeur au-dessus du 99<sup>ème</sup> percentile de la limite supérieure de la référence, et au moins l'un des éléments suivants :
  - Symptômes d'ischémie ;
  - Nouvelles (ou présumées nouvelles) modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou un nouveau BBG (Bloc de Branche Gauche) ;
  - Apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG (Electrocardiogramme) ;
  - A l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale ;
  - Identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie.
- Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang.
- L'IDM associé à une intervention coronaire percutanée est arbitrairement défini par une élévation des TNc (> 5 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation des valeurs de la TNc > 20% si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution. En plus, il est requis la présence de :
  - Symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou
  - De nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou
  - Des observations angiographiques compatibles avec une complication procédurale ou
  - La preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie.

### **Ancien infarctus du myocarde :**

Le diagnostic d'ancien IDM est établi en cas de présence d'au moins un des critères suivants :

- Ondes Q pathologiques à l'ECG, avec ou sans symptômes, en l'absence d'une cause non ischémique.
- Présence à l'imagerie d'une région de perte de myocarde viable avec amincissement et akinésie pariétale, en l'absence d'une cause non ischémique.
- Signes anatomo-pathologiques d'un IDM ».

### ❖ *L'angor stable :*

L'angor stable a une définition clinique. Il se caractérise par des douleurs d'angine de poitrine de durée brève, inférieure à 15 minutes, survenant à la faveur de l'effort ou déclenchées par des équivalents de l'effort, cédant à l'arrêt de celui-ci, bien calmées par la trinitrine et sans aggravation récente dans le mode de déclenchement, de soulagement, ni dans la fréquence des crises et leur durée. Il est la traduction d'une ischémie myocardique, conséquence d'un déséquilibre entre apports et besoins myocardiques en oxygène. Ceci est généralement dû à une atteinte oblitérante des artères coronaires<sup>[54]</sup>.

### ❖ *Les évènements coronariens au cours du DT2 :*

L'étude UKPDS, réalisée entre 1977 et 1991, a démontré un risque significatif de survenue d'évènements coronariens chez les diabétiques. Réalisée chez 3 055 sujets DT2 nouvellement diagnostiqués, sans antécédent d'ECV avec un suivi médian était de 7.9 ans, cette étude a enregistré 335 évènements coronariens (IDM fatal ou non, angor (anomalies ECG au repos ou après test d'effort)). Le taux d'HbA1c était associé significativement au risque de survenue de maladie coronaire avec un risque augmenté de 11% pour chaque augmentation d'HbA1c de 1% (RR 1.11 (IC à 95% : 1.02 – 1.20)), après ajustement multiple<sup>[55]</sup>.

Une autre étude, celle de Mulnier publiée en 2008, a étudié le risque de survenue d'infarctus du myocarde dans une population DT2, en étudiant les Hazard Ratio (HR) selon le sexe et en les comparant à une population témoin non diabétique.

Le risque d'IDM était 2 à 3 fois plus élevé dans le groupe de patients diabétiques en comparaison au groupe de patients non diabétiques<sup>[20]</sup>.

## **b. L'accident ischémique transitoire et l'accident vasculaire cérébral :**

### ❖ *L'accident Ischémique Transitoire (AIT) :*

L'Accident Ischémique Transitoire (AIT) se définit par « un bref épisode neurologique causé par une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, accompagné de symptômes cliniques qui persistent habituellement moins d'une heure, sans mise en évidence d'infarctus aigu »<sup>[56]</sup>.

Il s'agit là d'une définition récente, basée sur les lésions tissulaires et non sur le délai de persistance des signes neurologiques. L'ancienne définition le définit comme un déficit neurologique focal persistant moins de 24 heures sans infarctus cérébral.

Une mauvaise classification de patients ayant d'authentiques AVC est notée dans 33% des cas, ainsi que des retards de prise en charge thérapeutique, d'où l'abandon de cette définition<sup>[57]</sup>.

### ❖ *L'accident vasculaire cérébral (AVC) :*

L'AVC, selon l'OMS, correspond à un déficit neurologique constaté par un médecin et persistant pendant plus de 24 heures, en dehors de toute autre pathologie pouvant expliquer ces signes<sup>[58]</sup>.

Les AVC sont subdivisés en 2 groupes selon le mécanisme<sup>[59]</sup> :

- Les AVC de mécanisme ischémique, retrouvé dans plus de 80% des cas, et
- Les AVC hémorragiques qui peuvent être parenchymateux ou sous-arachnoïdiens.

La définition de l'AVC ischémique a également été révisée car tous les AVC ne sont pas symptomatiques, avec une évidence morphologique d'infarctus cérébral à l'imagerie cérébrale (tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM)). L'AVC ischémique est donc défini actuellement comme étant un infarctus tissulaire du système nerveux central.

L'imagerie cérébrale précoce permet d'identifier la présence ou non d'une lésion hémorragique. Devant une suspicion d'AIT ou d'AVC ischémique non encore étiqueté par l'imagerie cérébrale, le terme de syndrome neurovasculaire aigu est préférable.

❖ *L'AVC au cours du DT2 :*

Différentes études réalisées dans les années 1990 ont présenté des résultats divergents sur l'impact du diabète sur le risque d'AVC, certaines soulignant un excès de risque, non confirmé par d'autres. Cependant, les schémas et les durées d'études étaient différents, sans distinction pour certaines du type de diabète que présentait les patients inclus.

Il est actuellement établi que le diabète est un facteur de risque indépendant de survenue d'AVC. Après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires, il est significativement associé au risque de décès, avec un HR estimé à 1.28 (IC à 95% : 1.25 - 1.31)<sup>[18]</sup>.

Le risque de décès est plus élevé chez les femmes diabétiques et les patients âgés de moins de 65 ans<sup>[60]</sup>.

Une étude publiée par Mulnier en 2006 s'est intéressée au risque d'AVC dans une population DT2 comparée à des patients non diabétiques (1 patient diabétique apparié à 5 sujets non diabétiques tirés au sort). Les données provenaient de la General Practice Research Database (GPRD). Les patients étaient âgés de 35 à 89 ans. Ils ont été suivis pendant une durée moyenne de 4.4 ans (maximum 7.9 ans). Le risque absolu d'AVC ajusté sur l'âge pour les patients DT2 était de 2.19 (IC à 95% : 2.09 – 2.32) par rapport à la population non diabétique. Estimé à 2.08 (IC à 95% : 1.94 – 2.24) chez les hommes, ce risque était de 2.32 (IC à 95% : 2.16 – 2.49) chez les femmes<sup>[17]</sup>.

### c. L'artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) :

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) se définit comme l'obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères destinées aux membres inférieurs à partir de la bifurcation aortique. Elle évolue en plusieurs stades<sup>[61]</sup> :

1. L'ischémie d'effort asymptomatique ;
2. L'ischémie d'effort symptomatique ;
3. L'ischémie permanente chronique avec troubles trophiques et douleurs de décubitus.

Le questionnaire de Rose de l'OMS pour la détection de la claudication intermittente peut être utilisé<sup>[62]</sup>. Cependant, il manque de sensibilité pour la détection de l'AOMI car bon nombre de patients sont peu ou pas symptomatiques, notamment aux stades de début de l'artériopathie. L'examen clinique par la palpation des pouls permet également de dépister une artériopathie. Il est à noter toutefois qu'il existe une variabilité intra et inter observateur dans la palpation des pouls<sup>[63]</sup>.

L'absence simultanée de perception des pouls pédieux et tibial postérieur a une sensibilité de 72% et une spécificité de plus de 90% pour le diagnostic d'AOMI<sup>[63]</sup>, alors qu'une perception évidente de tous les pouls des membres inférieurs est en faveur d'une bonne circulation artérielle périphérique<sup>[64]</sup>.

La mesure de l'index de pression systolique (IPS), avec un seuil diagnostique retenu inférieur à 0.9, permet de poser le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 95%<sup>[63, 65]</sup>. Plusieurs méthodes de calcul de l'IPS, classiquement réalisé à l'aide d'un sphygmomanomètre et d'un Doppler de poche, sont possibles. Il s'agit du rapport entre la pression artérielle mesurée au niveau de l'artère tibiale postérieure ou de l'artère pédieuse et la pression artérielle au niveau de l'artère humérale<sup>[66]</sup>.

On peut considérer, afin de réduire la variabilité de mesure, pour chacun des membres inférieurs la plus élevée des valeurs mesurées de la pression artérielle et la plus haute valeur des pressions mesurées aux 2 bras en l'absence d'anisotension entre les membres supérieurs<sup>[66, 67]</sup>.

La valeur diagnostique de l'IPS est cependant inférieure dans la population diabétique du fait de la relative fréquence de la médiocalcose rendant les artères incompressibles. Un IPS > 1.4 correspond à des artères incompressibles<sup>[63]</sup>. Par ailleurs, l'IPS semble surestimer la prévalence de l'AOMI chez la femme. En effet, en dehors de toute artériopathie, l'IPS chez la femme est généralement un peu plus bas que chez l'homme<sup>[68]</sup>.

L'écho-doppler artériel des membres inférieurs permet une étude à la fois morphologique et hémodynamique des artères des membres inférieurs. Moins coûteuse, c'est l'IPS qui constitue l'examen recommandé par les sociétés savantes pour le dépistage de l'AOMI<sup>[66]</sup>.

#### ❖ L'artériopathie des membres inférieurs au cours du DT2 :

Les patients diabétiques sont plus souvent atteints que les non diabétiques. En effet, l'AOMI est 12 fois plus fréquente dans la population diabétique que dans la population générale<sup>[69]</sup>.

La prévalence de l'AOMI chez les patients DT2 est de 13.6% avec un taux d'incidence de 3.7 pour 100 patients-années<sup>[70]</sup>. Elle constitue un élément prédictif de mortalité cardiovasculaire. Le risque de décès d'origine cardiaque est augmenté de 67% lorsque l'IPS est  $\leq$  0.9<sup>[70]</sup>.

L'AOMI du patient diabétique se distingue également par une topographie plus distale, une médiocalcose et des formes asymptomatiques plus fréquentes du fait de l'association à une neuropathie. Les méthodes de dépistage utilisées pour le dépistage de l'AOMI ont une bonne sensibilité quelle que soit le type de population, diabétique ou non. Elle s'en trouve cependant diminuée lorsque s'y associe une neuropathie diabétique<sup>[71]</sup>.

#### 4. Complications micro-vasculaires du diabète de type 2 :

Par définition, la micro-angiopathie atteint les vaisseaux de petit calibre, c'est-à-dire les artérioles, capillaires et veinules dont la structure et la fonction vasculaire diffèrent de celle des plus gros vaisseaux. La perfusion et l'apport de nutriments aux différents organes en dépendent<sup>[72]</sup>.

Histologiquement, elle se caractérise par un épaissement de la membrane basale des petits vaisseaux tels que les artérioles et les capillaires. Elle atteint électivement 3 tissus que sont la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique<sup>[73]</sup>.

##### a. Relation entre glycémie et micro-angiopathie :

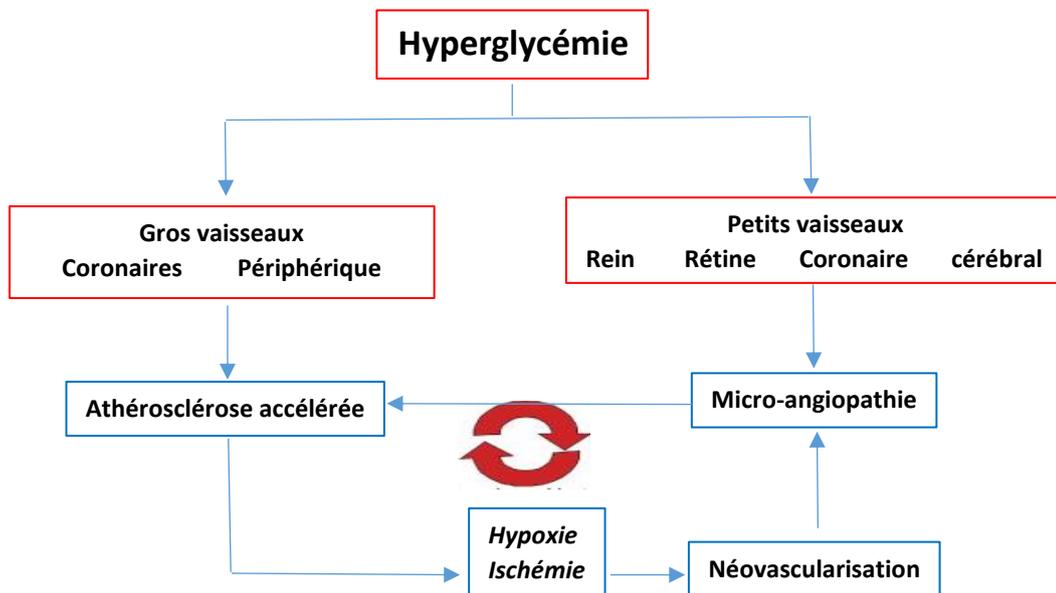
Il existe une relation continue entre l'hyperglycémie et les complications de microangiopathie<sup>[74]</sup>. Les cellules endothéliales et les péricytes sont impliqués dans ce processus. Un bon contrôle glycémique, précoce, permet de réduire le risque de survenue de ces complications tel que cela a été démontré au cours de l'étude DCCT pour le DT1 et l'étude UKPDS pour le DT2<sup>[75, 76]</sup>.

##### b. Rôle de la microangiopathie dans la survenue d'ECV :

Les lésions de micro-angiopathie peuvent également intéresser le cœur, dont la micro-vascularisation est importante, responsables d'une micro-angiopathie coronarienne. Ceci a pour conséquence des modifications importantes du flux sanguin myocardique. Il est ainsi réduit de 57% chez les patients DT2 atteints de micro-angiopathie coronarienne sans lésions macro-vasculaires, de 28% chez les patients DT2 ayant une coronaropathie évidente<sup>[77]</sup>.

Par ailleurs, il est établi que la micro-angiopathie participe au développement accéléré de l'athérosclérose, source de macro-angiopathie. La micro-albuminurie semble être le meilleur témoin de ce lien. Il constitue le reflet d'une néphropathie diabétique et est également considéré comme un marqueur de risque cardio-vasculaire, corrélé à la mortalité totale et cardio-vasculaire<sup>[78-81]</sup>.

Le schéma ci-dessous, adapté de l'article de Orasanu et al., expose les effets de l'hyperglycémie sur le développement de complications micro-angiopathiques, source d'ischémie et d'hypoxie au sein des vasa vasorum<sup>[72]</sup>. Ceci favorise l'angiogenèse et conduit à un processus d'athérosclérose accéléré. L'hyperglycémie exerce également des effets délétères sur les vaisseaux de gros calibre. Elle contribue au développement de plaques d'athérosclérose vulnérables, particulièrement dangereuses car à risque de rupture<sup>[72]</sup>.(Figure 1)



**Figure 1 :** Liens entre micro-angiopathie et macro-angiopathie au cours du DT2. Schéma adapté de <sup>[72]</sup>

### c. Les atteintes tissulaires de la micro-angiopathie diabétique :

#### ❖ *La néphropathie diabétique :*

Le diagnostic clinique d'une néphropathie diabétique repose sur la constatation d'une albuminurie persistante supérieure à 300 mg /24 h ou d'un ratio créatinine/albumine (UACR) supérieur à 300 mg/g, associée à une rétinopathie diabétique, en l'absence de tout autre signe clinique ou biologique en faveur d'une maladie rénale associée<sup>[82]</sup>.

Elle constitue la première cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays développés (Europe et USA). Parmi les patients dialysés, 25% à 45% ont une insuffisance rénale chronique terminale due à une néphropathie diabétique. Elle est source de morbi-mortalité importante, d'origine rénale, mais aussi d'origine cardio-vasculaire.

La classification de l'excrétion urinaire d'albumine comprend :

- La normo-albuminurie lorsqu'inférieure à 30 mg/24 h ;
- La micro-albuminurie lorsque comprise entre 30 et 299 mg/24h ;
- La macro-albuminurie lorsque supérieure à 300 mg/24h.

#### ▪ **La néphropathie diabétique au cours du DT2 :**

La prévalence globale de la micro et de la macro-albuminurie est de l'ordre de 30% au cours du diabète (types 1 et 2 confondus). Au cours du DT2, la prévalence de la micro-albuminurie est estimée à 27%, celle de la macro-albuminurie à 14%<sup>[83]</sup>.

La présence d'une néphropathie diabétique peut être constatée précocement dès le diagnostic de la maladie. 3% des patients DT2 en sont déjà atteints au moment du diagnostic<sup>[83]</sup>.

Au cours du DT2, la présence d'une rétinopathie diabétique n'est pas obligatoire. En effet, 40% des patients DT2 présentant une néphropathie diabétique n'avaient pas de rétinopathie diabétique. De même qu'il n'est pas rare de retrouver une baisse du DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) en dehors de toute fuite urinaire d'albumine chez les patients DT2. Il s'agit chez ces patients d'une atteinte prédominante au niveau tubulo-interstitiel et vasculaire, alors que les glomérules ne sont pas atteints<sup>[84]</sup>.

Les anomalies rénales observées au cours du DT2 sont hétérogènes et diffèrent donc de celles du diabète de type 1. D'autres facteurs pourraient intervenir tels que l'obésité, l'HTA et les modifications lipidiques (taux élevé de triglycérides et taux bas de HDL cholestérol).

Un dosage annuel est recommandé chez tous les patients diabétiques. En cas de positivité, le dosage doit être répété afin de confirmer une albuminurie persistante. La fonction rénale doit également être évaluée, avec calcul du débit de filtration glomérulaire.

#### ❖ *La rétinopathie diabétique :*

1<sup>ère</sup> cause de cécité dans le monde, la rétinopathie est définie selon le type de lésions et leur degré d'étendue observés à l'examen ophtalmologique. 10 à 20% des patients diabétiques de type 2 présentent déjà des lésions de rétinopathie diabétique au moment du diagnostic ; un examen annuel doit donc être systématiquement demandé chez ces patients.

Il s'agit de :

1. L'œdème maculaire : il est provoqué par une fuite vasculaire de la macula, et peut être diffus ou localisé.
2. La rétinopathie non proliférante : il s'agit de micro-anévrismes, d'hémorragies rétiniennes, de tortuosités vasculaires.
3. La rétinopathie proliférante : conséquence d'une prolifération vasculaire et caractérisée par la présence de nouveaux vaisseaux avec ou sans hémorragie vitréenne.

Il existe une autre complication ophtalmologique du diabète, l'occlusion capillaire rétinienne. Elle est due à une altération vasculaire et est décelable à l'angiographie à la fluorescéine<sup>[85]</sup>. Les principales causes de baisse de l'acuité visuelle au cours du diabète sont l'œdème maculaire et la rétinopathie proliférante.

La rétinopathie diabétique peut être constatée au cours du DT2, dès le diagnostic ou peu de temps après, cela étant possiblement dû à une évolution longtemps méconnue et silencieuse du diabète. Elle intéresse 39% des hommes et 35% des femmes respectivement dans l'étude UKPDS<sup>[86]</sup>.

Plusieurs facteurs de risque contribuent au développement de la rétinopathie diabétique. Il s'agit entre autres du mauvais équilibre glycémique et tensionnel<sup>[86]</sup>. Inversement, un bon contrôle glycémique avec un taux d'HbA1c < 7%, précoce, permet de réduire l'apparition et l'évolution de lésions de rétinopathie diabétique. Cet effet se maintient dans le temps, avec une réduction de 24% des complications micro-angiopathiques à 10 ans aussi bien pour les patients sous sulfamides que pour les patients sous insulinothérapie<sup>[51]</sup>.

❖ *La neuropathie diabétique :*

La neuropathie diabétique se caractérise par une altération des fibres nerveuses. Elle se traduit cliniquement par des symptômes ou des signes de dysfonction neurologique périphérique chez des patients diabétiques. L'exclusion de toute autre étiologie possible est indispensable au diagnostic. Bien qu'il s'agisse de l'étiologie la plus fréquemment rencontrée, les étiologies possibles des neuropathies sont nombreuses. Elles peuvent être héréditaires, traumatiques, toxiques, infectieuses, compressives, métaboliques, néoplasiques, au cours des maladies systémiques<sup>[87]</sup>.

Cette définition, clinique, englobe toutes les formes cliniques et infra-cliniques de neuropathies, très différentes en termes de topographie et d'évolution clinique. Elle est classifiée en fonction du type de nerfs atteints. Il peut s'agir de neuropathies focales, diffuses, touchant les nerfs sensoriels ou moteurs, ou intéressant les fibres nerveuses du système nerveux autonome<sup>[88]</sup>.

On distingue ainsi<sup>[88]</sup> :

1. Les polyneuropathies distales symétriques dites « longueur-dépendantes » : Généralement d'évolution lente et progressive, elles sont les plus fréquentes.
2. Les neuropathies focales et multifocales : Ce sont les mononeuropathies, les mononeuropathies multiples, les plexopathies, les radiculopathies et les atteintes des nerfs crâniens. Elles sont moins fréquentes que les précédentes et se manifestent souvent dans un tableau aigu.

3. La neuropathie végétative ou autonome : elle comprend les anomalies du réflexe pupillaire, de la fonction sudorale, les atteintes du tractus digestif, du système génito-urinaire, cardio-vasculaire et les hypoglycémies non ressenties. Fréquentes, elles ont également une évolution chronique et progressive.

La neuropathie diabétique est une source de morbi-mortalité importante, 1<sup>ère</sup> cause d'amputation non traumatique. Les patients atteints de neuropathie périphérique sont également sujets aux chutes, notamment chez les plus âgés.

La prévalence est difficile à estimer, du fait de l'utilisation de méthodes différentes de dépistage. En général, 25 ans après le début du diabète (de type 1 et de type 2), 50% des patients présentent une abolition du réflexe achilléen<sup>[89]</sup>. Au cours du DT2, elle serait de 36% chez les hommes et de 38.9% chez les femmes. Elle augmente avec la durée du diabète passant de 8% chez les patients diabétiques nouvellement diagnostiqués à plus de 50% pour les diabètes avec longue durée d'évolution<sup>[90]</sup>. Souvent sous-diagnostiquée, l'évolution est généralement lente et insidieuse, les signes fonctionnels inconstants.

Histologiquement, il s'agit d'une véritable micro-angiopathie touchant les vaisseaux endoneuronaux mais aussi d'une altération des fibres nerveuses, myélinisées et non myélinisées dont le nombre diminue<sup>[91]</sup>. L'atteinte est centripète. Les fibres longues des membres inférieurs sont préférentiellement atteintes.

## 2. Le Risque Cardio-Vasculaire dans le diabète de type 2

### 1. Le concept de RCV:

Les MCV sont la conséquence de l'évolution de l'athérosclérose. Cette dernière conduit non seulement à une réduction du calibre des parois dont la structure est modifiée par des dépôts lipidiques, mais aussi des obstructions vasculaires source de souffrance viscérale. L'expression clinique des complications est donc variable selon le siège de la lésion artérielle.

Les FDR CV participent au développement de l'athérosclérose et exposent les individus au risque de survenue d'un ECV. Le risque cardio-vasculaire (RCV) résulte donc de la conjonction de plusieurs FDR CV. Selon le niveau de risque élevé, moyen ou faible, il donne une estimation de la probabilité de survenue d'un ECV majeur à 10 ans. Différentes équations ont été établies pour le calcul du niveau de risque telles que l'équation de Framingham et le diagramme SCORE (COronary Risk Evaluation) européen<sup>[92, 93]</sup>.

Un FDR CV est défini comme un état physiologique, pathologique ou une habitude de vie associé à une augmentation de l'incidence de la survenue d'un ECV avec un lien de causalité graduel, indépendant, cohérent, réversible, identifié par des études épidémiologiques.

Plus de 200 facteurs de risque ont été individualisés depuis les premières études épidémiologiques. En fonction de leur degré d'imputabilité, les FDR CV sont classés en groupes : majeurs, traditionnels et complémentaires. Un dernier groupe comprend des facteurs émergents<sup>[94]</sup>.

#### Les FDR CV dits majeurs :

Ce sont des facteurs dont la seule présence confère au patient un haut RCV.

- Un diabète de type 2 associé à 2 autres FDR CV ou à une dysfonction rénale (insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou la présence d'une micro-albuminurie supérieure à 30 mg/24h) ;
- Une HTA sévère ;
- Une hypercholestérolémie supérieure à 3.20 g/l.

### **Les FDR CV dits traditionnels ou standards :**

Lorsqu'ils sont présents isolément, cela correspond en réalité à une faible valeur prédictive de survenue d'un ECV. Cependant, leur sommation entraîne un effet multiplicatif. Ils sont utilisés pour le calcul de scores de risque CV qui considèrent différentes combinaisons possibles. Ils regroupent des facteurs non modifiables et des facteurs modifiables :

Il s'agit de :

- Un âge relativement avancé (> 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme) ;
- Une hypertension artérielle non sévère (traitée ou non) ;
- Une hypercholestérolémie non sévère (traitée ou non) ;
- Un diabète de type II isolé (sans facteur de risque associé ni dysfonction rénale) ;
- Une hypoHDLémie < 0.40 g/l ;
- Un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans.

### **Les FDR complémentaires**

Ils sont représentés par des facteurs dont le lien avec le risque d'ECV est établi, mais ne sont pas intégrés dans les équations de score de risque CV telle que celle de Framingham ou SCORE. Ils permettent de reclasser en leur présence, en haut RCV, les patients dont le risque était intermédiaire selon les équations de calcul de RCV.

Il s'agit de la présence de:

- Une obésité androïde ;
- Une hérédité directe d'accident coronarien ou mort subite prématurée ;
- La sédentarité ;
- Des facteurs psycho-sociaux, dont les troubles anxio-dépressifs et la précarité.

### **Les FDR émergents**

- Ce sont des facteurs dont le lien causal, quantitatif et indépendant avec le risque de survenue d'un ECV n'a pas été encore établi.
- Il s'agit de biomarqueurs tels que La CRP ultrasensible ; le fibrinogène ; les apolipoprotéines A et B ; la lipoprotéine(a) ; l'homocystéine.

**Les recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology) /EASD (European Association for the Study of Diabetes) :**

Les dernières recommandations ESC/EASD, publiées en 2013, considèrent que les scores de risque développés en population générale ne sont généralement pas adaptés pour les patients diabétiques<sup>[95]</sup>. Le score de risque UKPDS conçu en Grande-Bretagne pour les patients diabétiques de type 2 a par ailleurs l'inconvénient de ne pas être applicable en dehors de la population du Royaume-Uni.

Les patients considérés à haut risque cardio-vasculaire par l'ESC/EASD sont ceux qui présentent un autre FDR CV associé au diabète, avec la présence d'une atteinte d'un organe cible. La recherche systématique d'une ischémie myocardique silencieuse est alors recommandée.

Les mesures de prévention cardio-vasculaire reposent sur une prise en charge globale et multifactorielle des patients diabétiques.

Ainsi, la première mesure à adopter chez tout patient diabétique concerne son mode de vie. Il leur est en effet fortement conseillé d'avoir une alimentation saine et équilibrée, de pratiquer une activité physique et de ne pas fumer.

Chez les patients en surpoids ou obèses, une perte pondérale est recommandée.

Le contrôle glycémique apparaît également comme un critère important dans la prévention aussi bien des complications micro-vasculaires que macro-vasculaires. L'objectif thérapeutique est alors une HbA1c inférieure à 7%, sauf dans certaines catégories de patients dits fragiles. Le contrôle de la pression artérielle ainsi que le traitement de la dyslipidémie sont également indispensables pour un traitement optimal des patients.

La prescription d'aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) est recommandée en prévention secondaire. Elle est également recommandée chez les patients diabétiques à haut risque cardio-vasculaire en prévention primaire. Le clopidogrel peut être néanmoins constituer une alternative à l'aspirine en cas d'intolérance.

En résumé, une approche globale, centrée sur le patient, personnalisée, est recommandée afin de prévenir au mieux le risque de survenue d'un ECV.

## 2. Description des principaux facteurs de risque cardio-vasculaires :

### 2.1. L'Âge :

L'âge supérieur à 60 ans chez la femme, supérieur à 50 ans chez l'homme est reconnu comme étant un FDR de MCV. En effet, La prévalence des MCV augmente avec l'âge, aussi bien chez les hommes que chez les femmes<sup>[7]</sup>.

En tenant compte de l'impact des autres FDR CV, l'âge constitue un facteur non modifiable dont l'effet est indépendant. Des différences existent cependant selon le sexe. Les femmes pré-ménopausées ont une incidence de maladies cardio-vasculaire moins élevée que celle des hommes de même âge. Cette différence disparaît ensuite progressivement après la ménopause<sup>[96]</sup>.

### 2.2. L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est définie comme une élévation permanente des chiffres tensionnels  $\geq 140$  mm Hg et/ou  $\geq 90$  mm Hg pour la pression artérielle (PA) systolique et diastolique respectivement<sup>[97]</sup>. (**Tableau 4**)

Il existe une relation linéaire continue positive entre les niveaux de pression artérielle systolique et de pression artérielle diastolique avec le risque de survenue d'un ECV. Ce risque apparaît à partir de 115 mm Hg pour la PA systolique et de 75 mm Hg pour la PA diastolique<sup>[98]</sup>. Elle constitue un FDR CV indépendant, majeur lorsqu'elle est sévère (ou de grade 3)<sup>[94]</sup>. Les valeurs cibles de la PA selon le JNCVIII (Joint National Committee 8) est de 140/90 mm Hg chez tous les patients hypertendus, y compris chez les diabétiques et les insuffisants rénaux.

L'indication à l'initiation d'un traitement se pose à partir de 150/90 mm Hg chez les plus de 60 ans (selon JNCVIII) et les plus de 80 ans selon le ASH/ISH (American Heart Society/ International Heart Society)<sup>[2]</sup>.

**Tableau 4:** Définition et classification de l'HTA selon les recommandations Européennes, 2007<sup>[97]</sup>

	Pression artérielle systolique (mm Hg)		Pression artérielle diastolique (mm Hg)
<b>Optimal</b>	<b>&lt; 120</b>	<b>Et</b>	<b>&lt; 80</b>
<b>Normale</b>	<b>120 - 129</b>	<b>Et/ou</b>	<b>80-84</b>
<b>Normale haute</b>	<b>130 - 139</b>	<b>Et/ou</b>	<b>85 - 89</b>
<b>HTA grade 1</b>	<b>140 -159</b>	<b>Et/ou</b>	<b>90 - 99</b>
<b>HTA Grade 2</b>	<b>160 - 179</b>	<b>Et/ou</b>	<b>100 - 109</b>
<b>HTA Grade 3</b>	<b>≥ 180</b>	<b>Et/ou</b>	<b>≥ 110</b>
<b>HTA systolique isolée</b>	<b>≥ 140</b>	<b>Et</b>	<b>&lt; 90</b>

mm Hg : Millimètre de Mercure

### 2.3. La dyslipidémie :

La dyslipidémie désigne une situation caractérisée par une élévation des taux de cholestérol total, LDL cholestérol mais aussi le non HDL cholestérol<sup>[99]</sup>. Elle est la conséquence d'une entrée excessive de lipides dans la circulation sanguine et/ou d'une anomalie de leur épuration. Les dyslipidémies sont essentiellement d'origine génétique. Toutefois, certaines d'entre elles sont favorisées par des modifications du style de vie telles que la sédentarité, l'obésité, mais aussi le DT2<sup>[100]</sup>.

La classification de Frederickson, établie en 1965, permet de distinguer les différents types d'hypercholestérolémies familiales et définit le risque athérogène associé à chaque type. **(Tableau 5)** Les dyslipidémies non familiales, généralement observées sont celles du type IIb de cette classification, également dénommée dyslipidémie mixte.

Les recommandations actuelles ciblent l'abaissement du LDL cholestérol, dont le lien avec les MCV a été clairement établi. Parmi les différentes lipoprotéines, le LDL cholestérol est le plus athérogène. La présence d'un taux de LDL cholestérol  $\geq 1.60$  g/l (4.1 mmol/l) et/ou un HDL cholestérol  $\leq 0.4$ g/l (1 mmol/l) correspond ainsi à la présence d'un FDR CV<sup>[99]</sup>.

**Tableau 5:** Classification de Frederickson

	Aspect du sérum à jeun	Cholestérol	Triglycéride	Athérogénicité	Type
I	Lactescent	↑	↑↑↑	-	Hypertriglycéridémie majeure
IIa	Clair	> 2.5g/l	Normal	+++	Hypercholestérolémie majeure
IIb	Opalescent	↑	↑	+++	Dyslipidémie mixte
III	Opalescent	↑	↑↑↑	+++	Dyslipidémie mixte
IV	Trouble	Normal	↑↑↑	+	Hypertriglycéridémie majeure
V	Opalescent	↑	↑↑↑	+	Hypertriglycéridémie majeure

Au cours du DT2, les anomalies lipidiques expliquent en partie l'élévation du RCV des patients en comparaison aux non diabétiques. Il existe en effet des anomalies non seulement quantitatives mais aussi qualitatives et de la cinétique des lipoprotéines au cours du diabète, ce qui conduit à un profil lipidique athérogène<sup>[101]</sup>.

- D'un point de vue quantitatif, elle se caractérise par une augmentation des taux de LDL cholestérol et de triglycérides sanguins et par une baisse de HDL cholestérol.
- Qualitativement, il y a une augmentation des LDL petites et denses dont on connaît les effets néfastes sur le système vasculaire.

De nombreux facteurs peuvent y concourir tels que l'insulino-résistance, l'hyperglycémie, l'adiponectine, et les modifications hormonales observées en péri-ménopause chez la femme<sup>[102-107]</sup>. L'étude UKPDS souligne une relation linéaire continue entre le taux de LDL et la survenue d'évènements coronaires. Le risque relatif augmente de 57% pour chaque augmentation de 1 mmol/l de LDL cholestérol (IC à 95%: 1.37 - 1.79) et diminue de 15% pour toute augmentation de HDL de 1 mmol/l<sup>[55]</sup>.

Inversement, le traitement des patients diabétiques par statines permet de réduire le risque de survenue d'ECV en prévention primaire et secondaire avec un excellent niveau de preuve (Classe 1, Niveau A)<sup>[99]</sup>. Les recommandations pour le traitement des dyslipidémies par statines de l'ACC/AHA et NICE diffèrent quelque peu, mais sont essentiellement bâties sur l'évaluation du RCV des patients à 10 ans<sup>[99, 108]</sup>.

#### 2.4. Les antécédents familiaux d'évènements cardio-vasculaires précoces :

Les antécédents familiaux d'ECV précoce constituent un FDR CV reconnu<sup>[109, 110]</sup>.

Il s'agit de rechercher :

- Un antécédent d'IDM chez le père avant l'âge de 55 ans ou chez un parent de premier degré de sexe masculin, ou
- Un antécédent d'IDM chez la mère avant l'âge de 65 ans ou chez un parent de premier degré de sexe féminin.

#### 2.5. Le tabagisme :

Un tiers de la population mondiale âgée de plus de 15 ans fume. Les maladies liées au tabac sont multiples, source de morbi-mortalité importante. Ainsi, chaque année, ce sont 4.9 millions de personnes qui décèdent d'une pathologie directement liée au tabac<sup>[111]</sup>.

Une relation linéaire dose-dépendante du tabagisme actif avec la survenue d'ECV est clairement établie. Un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans constitue un FDR CV à considérer dans le calcul du risque des patients. En effet, l'imputabilité du tabac parmi les autres FDR considérés, dans la survenue d'accidents coronaires, dans l'étude INTERHEART est de 36%.

Le risque d'AVC est également fortement augmenté, notamment chez les diabétiques fumeurs, de l'ordre de 1.5 à 3 fois selon les études, en comparaison aux diabétiques non-fumeurs. Le risque d'IDM est multiplié par 3, celui de l'AOMI de 2 à 7 fois<sup>[112]</sup>.

Le tabagisme passif est défini comme l'exposition au tabagisme d'une autre personne à domicile ou au travail pendant une durée d'au moins 15 minutes par jour, 1 jour par semaine pendant au moins 2 ans durant les 10 dernières années.

Le tabagisme passif est également incriminé dans le risque de survenue d'un ECV. Son impact sur le développement de maladie artérielle athéroscléreuse est considérable, avec un risque de maladie coronaire augmenté de 30%<sup>[113]</sup>, mais aussi d'AVC ischémique et d'AOMI<sup>[114]</sup>. La relation est également dose-dépendante (par rapport au nombre de cigarettes fumées par l'entourage et par la durée d'exposition journalière au tabac)<sup>[114]</sup>.

## 2.6. La sédentarité :

Terme d'origine latine, du verbe s'asseoir, la sédentarité correspond aujourd'hui à l'inactivité physique. Elle se caractérise par une réduction au minimum des mouvements corporels et de la dépense énergétique. Elle correspond à la pratique de moins de 3 heures d'activité physique d'endurance (équivalent de 30 minutes de marche quotidienne).

L'OMS estime aujourd'hui que 60 - 85% de la population mondiale a un mode de vie sédentaire<sup>[115]</sup>.

Les effets bénéfiques de l'activité physique sont nombreux. Une activité physique modérée telle que 30 minutes de marche rapide ou 15 minutes de course à pied, ou 45 minutes de volley-ball 5 fois par semaine à tous les jours, entraîne une amélioration significative de l'état de santé des personnes. Cela permet de lutter contre la surcharge pondérale et l'obésité, mais aussi de réduire le risque de survenue d'un DT2, de réguler le niveau de pression artérielle et de fréquence cardiaque et d'améliorer le bien-être des personnes.

Par ailleurs, elle réduit le risque de survenue de maladies coronaires, d'HTA et le cancer du côlon. Elle entraîne également une réduction de la mortalité de toutes causes.

De meilleurs effets sont obtenus lorsque l'activité physique est plus intense ou maintenue plus longtemps. Cependant, chez les sujets inactifs, la reprise d'une activité physique doit être progressive. Il s'agit alors de pratiquer des séances courtes, répétées, qui sont ensuite graduellement prolongées jusqu'à atteindre l'objectif fixé<sup>[116]</sup>.

## 2.7. L'obésité :

L'obésité, fléau mondial, est un facteur associé à la survenue de maladies cardiovasculaires. C'est une maladie complexe dont les répercussions sanitaires, et socio-économiques sont importantes. Elle est appréciée à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC). Ce dernier est calculé en divisant le poids (en kg) par le carré de la taille (en mètre).

Il permet de définir<sup>[117]</sup>:

- Un poids normal lorsqu'il est compris entre 18.5 et 24.9 kg/m<sup>2</sup> ;
- Le surpoids lorsque l'IMC est compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup> ;
- L'IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> définit une obésité.

L'OMS distingue plusieurs types d'obésité de sévérité croissante :

- Obésité de type I ou modérée lorsque l'IMC est compris entre 30.0 et 34.9 kg/m<sup>2</sup> ;
- Obésité de type II ou sévère lorsque l'IMC est compris entre 35.0 et 39.9 kg/m<sup>2</sup> ;
- Obésité de type III ou massive lorsque l'IMC est d'au moins 40.0 kg/m<sup>2</sup>.

L'obésité abdominale ou androïde, reflet de l'adiposité viscérale, est mesurée par le tour de taille. Selon l'IDF (International Diabetes Federation), elle est définie par un tour de taille > 80 cm chez la femme et > 94 cm chez l'homme de race caucasienne<sup>[118]</sup>. Selon le NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III), un tour de taille > 88 cm chez la femme et > 102 cm chez l'homme définit l'obésité androïde<sup>[119]</sup>.

La prévalence de l'obésité a triplé en une trentaine d'années. Elle intéresse tous les pays du monde, notamment les pays en voie de développement ou en transition épidémiologique tel que l'Algérie. Les femmes sont plus fréquemment intéressées par l'obésité, notamment dans les pays dont les revenus sont les moins élevés<sup>[120]</sup>. En Algérie, l'obésité intéresse 21.24% des adultes de 35 à 70 ans<sup>[121]</sup>.

### **2.8. Le syndrome métabolique (SM) :**

Le SM, selon le NCEP-ATPIII, est défini par la présence d'au moins 3 critères<sup>[122]</sup> :

- Pression artérielle  $\geq$  130/85 mm Hg ;
- Tour de Taille > 102 cm pour les hommes ou > 88 cm pour les femmes ;
- Triglycérides  $\geq$  150 mg/dl ;
- HDL < 40 mg/dl chez les hommes ou < 50 mg/dl chez les femmes ;
- Glycémie à jeun  $\geq$  110 mg/dl.

En 2009, une définition consensuelle entre IDF et l'AHA (American Heart Association) a été établie. Le SM est défini par la présence de 3 critères parmi les suivants :

- Tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme ;
- Présence d'une hypertriglycéridémie  $\geq$  150 mg/dl ou traitement médical pour hypertriglycéridémie ;
- HDL cholestérol < 40 mg/dl (1 mmol/l) chez l'homme et < 50 mg/dl (1.3 mmol/l) chez la femme ou traitement médical pour HDL-C bas ;
- Pression artérielle  $\geq$  130/85 mm Hg ou traitement antihypertenseur ;
- Glycémie à jeun  $\geq$  100 mg/dl (5.6 mmol/l) ou traitement antidiabétique.

La physiopathologie du SM est complexe, faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Il est également favorisé par l'obésité. Ainsi la prévalence du SM augmente avec l'augmentation de l'IMC. Il est présent chez 5% des patients de poids normal, 22% des patients en surpoids et 60% des patients obèses<sup>[123]</sup>.

La prévalence du SM augmente également avec l'âge tel que cela a été démontré lors des études NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys).

L'étude de Framingham a démontré une action synergique des différents facteurs de risque dans la survenue d'ECV. La présence d'une hypertension ou d'un SM augmente le risque de survenue d'un ECV. De même, l'obésité est associée de manière indépendante à l'augmentation de la PA systolique et de la PA diastolique<sup>[124]</sup>.

### 2.9. La micro-albuminurie :

Définie comme une fuite urinaire de 30 à 300 mg/24h d'albumine, elle est un facteur prédictif de survenue d'une néphropathie diabétique. La prévalence de la micro-albuminurie est de l'ordre de 30% chez les patients DT2 âgés de plus de 55 ans<sup>[79]</sup>. Au-delà de ce seuil, on parle de macro-albuminurie, détectable à la bandelette urinaire.

L'évolution se fait alors vers l'insuffisance rénale terminale dans un délai de 10 à 15 ans.

La micro- et la macro-albuminurie sont par ailleurs des FDR CV indépendants<sup>[80]</sup>.

### 3. Stratification globale du RCV:

Différents paramètres permettent de stratifier le RCV. Il s'agit de rechercher les différents FDR CV mais également de rechercher l'atteinte des organes cibles.

La stratification du RCV repose sur la recherche des paramètres énoncés ci-dessous<sup>[97]</sup> :

#### 1. Les facteurs de risque :

Le niveau de pression artérielle systolique et diastolique ; l'âge (supérieur à 55 ans pour les hommes, à 65 ans pour les femmes) ; le tabagisme ; la dyslipidémie (CT > 1.9 g/l ou LDL > 1.15 g/l ou HDL < 0.4 g/l ou TG > 1.5 g/l) ; une glycémie à jeun comprise entre 5.6 et 6.9 mmol/l, un test de tolérance au glucose anormal ; une obésité abdominale définie par un tour de taille > 102 cm chez les hommes et > 88 cm chez les femmes ; et des antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce, survenue avant l'âge de 55 ans chez les apparentés de sexe masculin, et avant 65 ans chez les apparentés de sexe féminin.

#### 2. L'atteinte des organes cibles :

Il s'agit de l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique (Indice de Sokolow-Lyon > 38 mm) ou échographique (indice de masse ventriculaire gauche  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup> pour l'homme et  $\geq 110$  g/m<sup>2</sup> chez la femme) ; l'épaisseur intima-média carotidienne > 0.9 ou la présence d'une plaque carotidienne ; la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale > 12 m/s ; un index de pression systolique cheville/bras < 0.9 ; une augmentation légère de la créatininémie (115 - 133  $\mu$ mol/l chez l'homme et entre 107 - 124  $\mu$ mol/l chez la femme) ; diminution du débit de filtration glomérulaire (< 60 ml/min/m<sup>2</sup>) ou clairance de la créatinine < 60 ml/min ; une micro-albuminurie comprise entre 30 et 300 mg/24h ou rapport albumine/créatinine urinaire  $\geq 22$  chez l'homme et  $\geq 31$  mg/g de créatinine chez la femme.

### **3. Le diabète :**

Il est défini par :

- Une glycémie à jeun  $\geq 1.26$  g/l (7 mmol/l) à des examens répétés ;
- Une glycémie après charge en glucose  $\geq 2$  g/l (11 mmol/l).

### **4. La maladie cardio-vasculaire ou rénale :**

- Une pathologie cardio-vasculaire telle qu'un accident vasculaire cérébral ischémique, une hémorragie cérébrale, un accident ischémique transitoire.
- Une cardiopathie tel qu'un infarctus du myocarde, un angor, une revascularisation coronaire, une insuffisance cardiaque.
- Une néphropathie ; une néphropathie diabétique ; une insuffisance rénale avec une créatininémie  $> 133$  ou  $124$   $\mu\text{mol/l}$  respectivement chez l'homme et la femme ; une protéinurie  $> 300$  mg/24h.
- Une artériopathie périphérique.
- Une rétinopathie sévère : des hémorragies ou exsudats, un œdème papillaire.

## 4. Les scores de risque cardio-vasculaire

### 4.1. Le score de risque de Framingham (Framingham Coronary Risk Score) :

Première étude de cohorte à grande échelle, l'étude Framingham Heart Study a permis d'identifier les principaux facteurs de risque d'évènements coronariens.

C'est une étude observationnelle prospective, débutée après la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale en 1948, aux USA, en population. 5 209 personnes adultes âgées entre 30 et 62 ans, tirées au sort, indemnes de tout évènement cardio-vasculaire, vivant à Framingham ont été incluses dans l'étude et suivies au cours du temps pour la survenue d'ECV<sup>[92]</sup>.

Cette étude a été révolutionnaire, d'une part par l'identification des principaux FDR CV tels que l'âge, le sexe masculin, l'HTA, la dyslipidémie puis le diabète, et d'autre part par le développement de score de risque CV individuel à 10 ans, en fonction des différents facteurs présentés par les sujets.

Elle a également permis d'individualiser la relation continue entre le niveau des différents FDR CV et la survenue d'un ECV, et de souligner l'intérêt d'une considération globale et mesurée des différents FDR CV. En effet, un patient cumulant plusieurs FDR CV à des chiffres « modérés » est considéré comme ayant un RCV élevé, similaire à celui d'un autre patient qui ne présente qu'un FDR CV mais avec des chiffres élevés (une HTA sévère par exemple).

L'équation de Framingham développée alors, a été validée dans les années 1980, puis régulièrement évaluée<sup>[125]</sup>. Plusieurs études de validation externe de l'équation ou du diagramme de Framingham ont été conduites, sur différentes ethnies aux USA mais également en Europe, et en Chine<sup>[126]</sup>.

Le score de risque coronaire de Framingham (Framingham Coronary Risk Score (FCRS)) inclut l'âge, le sexe, le cholestérol total et le HDL, la PA systolique, et le tabagisme. Néanmoins, le diagramme de Framingham, à l'instar d'autres scores a des limites. En effet, ces modèles sont difficilement transposables à d'autres populations, et à d'autres périodes que celles dans lesquelles ils ont été développés initialement.

Il n'est par exemple pas applicable à la population Européenne car en surestime le risque<sup>[127, 128]</sup>.

La validité externe de ce diagramme n'a par ailleurs pas été vérifiée en Afrique du Nord.

Une autre limite à ce score de risque est la non considération de facteurs de risque dont l'implication est pourtant importante dans la stratification du RCV (par exemple la présence d'une histoire familiale d'infarctus du myocarde).

Un autre inconvénient de ce score est la sous-estimation du risque chez les femmes<sup>[129]</sup>. Ce score, précurseur d'autres modèles de stratification, ne permet donc pas d'estimer le risque avec la même signification dans toutes les populations ainsi que chez les femmes.

#### 4.2. Autres études et scores de risque CV :

Suite à l'étude de Framingham, d'autres études similaires ont été développées puis menées aux USA ainsi qu'en Europe. L'on peut citer l'étude Allemande PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster), l'étude Britannique QRISK, les 2 études Américaines Reynolds, et l'étude NHEFS (National Health and Nutrition Examination Survey Follow-Up Study Cohort) et enfin l'étude Européenne SCORE (COronary Risk Evaluation (SCORE)) menée dans 10 pays Européens.

##### ❖ *L'étude PROCAM :*

Elle a été menée sur une population masculine de travailleurs âgés entre 40 et 65 ans. Le recrutement a eu lieu entre 1979 et 1985 ; le suivi a été de 10 ans. Cette étude a permis l'identification des principaux FDR CV de survenue d'infarctus du myocarde fatals et non fatals et de mort subite : ce sont l'âge, les taux de HDL et de LDL cholestérol, le diabète, le tabagisme, l'angor et une histoire familiale d'infarctus du myocarde<sup>[130]</sup>.

##### ❖ *Le projet SCORE :*

Etude Européenne de grande envergure, sur 10 cohortes de pays Européens, elle a permis d'établir un score de risque de décès d'origine cardio-vasculaire (événements coronariens, insuffisance cardiaque, mort subite et maladie vasculaire périphérique). Les principaux FDR CV identifiés sont l'âge, le sexe, le taux de cholestérol total, le taux de HDL cholestérol, la pression artérielle systolique et le tabagisme<sup>[93, 131]</sup>.

La validation externe de ce score a été établi sur une population Autrichienne<sup>[132]</sup>.

❖ *L'étude Reynolds :*

Elle est particulière par le fait qu'elle a été réalisée sur 2 cohortes différentes, constituée uniquement de femmes pour une cohorte et uniquement d'hommes pour la seconde. D'autres FDR que ceux retrouvés dans l'équation de Framingham ont été ajoutés tels que la CRPus mais aussi le taux d'HbA1c, et les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde, survenu avant l'âge de 60 ans. Elle permet de calculer un score de risque prédictif d'IDM incident, d'AVC ischémique, de revascularisation coronaire et de décès cardio-vasculaire. La cohorte féminine de 88 080 femmes âgées de 19 à 80 ans est issue de la Women's Health Study et la cohorte masculine de 117 098 hommes provient de la Physician's Health Study<sup>[133, 134]</sup>. Cette dernière n'incluait pas d'hommes diabétiques. Un score de risque a été établi séparément chez les hommes et chez les femmes, dont les caractéristiques n'étaient pas les mêmes. Au final, le calcul de risque est basé sur les mêmes paramètres pour les 2 sexes, hormis l'HbA1c qui n'a pas été intégrée dans le score des hommes. Il n'y a pas eu d'étude pour la validation externe de ce score.

❖ *Le NHEFS non laboratory based score :*

Ce score a été développé à destination des pays en voie de développement, dont les ressources en soins sont limitées avec peu d'accessibilité aux examens complémentaires. Etabli à partir de l'étude de cohorte NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey), ce score a pour particularité de n'inclure que des facteurs cliniques de recueil simple que sont l'âge, le sexe, l'IMC, la PA systolique et le tabagisme<sup>[135]</sup>.

❖ *Le score de risque UKPDS :*

Ce score permet d'estimer le risque de survenue à 10 ans d'évènement coronarien aigu fatal ou non, d'AVC fatal ou non, et d'AVC fatal spécifiquement pour les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire. Les paramètres intégrés dans le calcul du risque sont l'âge, la durée du diabète, le sexe, l'origine ethnique, le tabagisme, l'HbA1c, la pression artérielle systolique, le ratio cholestérol total/HDL cholestérol et la présence ou non d'une fibrillation auriculaire<sup>[39, 136]</sup>. Le score est considéré comme bas lorsque inférieur à 15%, intermédiaire entre 15 et 30% et haut lorsqu'il est supérieur à 30%.

### 4.3. Scores de risque en Algérie :

Nous ne disposons pas, pour le moment, en Algérie, de formule de calcul du risque spécifique à notre population. Il nous semble donc indispensable, dans notre population de patientes, d'identifier en priorité les FDR CV majeurs, de même que la recherche des FDR CV dits traditionnels et complémentaires en sachant que leur sommation entraîne un effet multiplicatif en termes de RCV<sup>[94]</sup>.

L'étude INTERHEART a permis d'identifier 9 FDR CV expliquant les maladies coronaires dans plus de 90% des cas toutes régions du monde confondues<sup>[137]</sup>.

Il s'agit de :

- La dyslipidémie ;
- Le tabac ;
- L'hypertension ;
- Le diabète ;
- L'obésité abdominale ;
- Les facteurs psycho-sociaux ;
- La non consommation de fruits, légumes ;
- La consommation d'alcool ;
- L'absence d'activité physique.

### 3. L'athérosclérose, lit d'évènements cardio-vasculaires

#### 1. Historique - Définition:

L'athérosclérose est une pathologie ancienne, première cause de morbi-mortalité aujourd'hui dans le monde. Les plaques d'athérosclérose ont en effet été retrouvées à l'étude histologique de parois artérielles réalisées sur des corps momifiés Egyptiens.

Différentes descriptions et dénominations de la maladie athéromateuse ont été données de 1740 à 1904. Le terme d'athérosclérose aujourd'hui utilisé, fut proposé par Marchand. Cette dénomination permet de mettre en avant les processus à la fois athéromateux et scléreux de l'athérosclérose.

En 1958, l'OMS définit l'athérosclérose comme étant « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média »<sup>[138]</sup>.

Il s'agit là d'une définition anatomo-pathologique d'une maladie d'évolution insidieuse, et qui ne s'exprime généralement qu'à l'occasion d'une complication. Elle est responsable de la plupart des maladies cardio-vasculaires.

L'athérosclérose est en effet une maladie diffuse, d'évolution lente, touchant l'intima des artères de moyens et gros calibre, aboutissant progressivement à une réduction de la lumière artérielle, voire à une obstruction totale.

La survenue des évènements cardio-vasculaires est secondaire au développement de l'athérosclérose dans le processus duquel interviennent plusieurs facteurs. Elle se présente sous forme de plaques d'athérosclérose et peuvent ainsi intéresser tous les territoires artériels, en particulier au niveau de l'aorte et de ses principales branches. Ce sont essentiellement les artères coronaires, les troncs supra-aortiques, les artères cérébrales, les artères fémorales mais aussi la crosse de l'aorte et l'aorte descendante.

Le cumul de facteurs de risque accélère le processus d'athérosclérose, et entraîne une maladie plus étendue, avec des plaques plus nombreuses. Les principaux facteurs de risque identifiés sont l'âge, le tabac, les anomalies lipidiques, les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce mais aussi l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète, la sédentarité et l'obésité, notamment androïde<sup>[139]</sup>.

## 2. Classification:

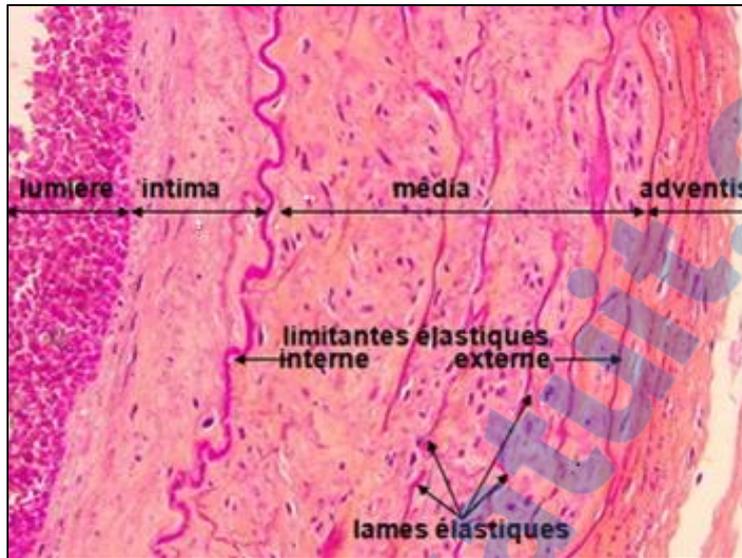
Il s'agit d'une maladie évolutive progressive, qui débute dès l'enfance, subdivisée en 7 stades consécutifs, de sévérité croissante, selon la classification de l'American Heart Association établie à partir des travaux de Stary et Al.<sup>[140-142]</sup>. **(Tableau 6)**

**Tableau 6 :** Stades évolutifs de l'athérosclérose selon la classification de l'American Heart Association

<p><b><u>Lésions initiales</u></b></p> <p><b>Type I :</b> Macrophages spumeux isolés.  <b>Type II :</b> Stries lipidiques, macrophages et quelques cellules musculaires lisses spumeuses.  <b>Type III :</b> Lésion intermédiaire (pré-athérome) : Stries lipidiques avec début d'accumulation de lipides extra-cellulaires.</p> <p><b><u>Lésions avancées :</u></b></p> <p><b>Type IV : Athérome :</b> formation d'un centre lipidique sans fibrose.  <b>Type V :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Va : Fibro-athérome.</li> <li>– Vb : Fibro-athérome calcifié.</li> <li>– Vc : Plaque athéroscléreuse calcifiée.</li> </ul> <p><b>Type VI : Athérosclérose compliquée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– VI a : Plaque ulcérée.</li> <li>– VI b : Hématome ou hémorragie intra-plaque.</li> <li>– VI c : Thrombose.</li> </ul>
---

### 3. Anato-pathologie :

– **Structure normale d'une artère :**



**Figure 2 :** Structure histologique d'une artère humaine : (HPS × 100)<sup>[143]</sup>

L'artère est constituée de 3 tuniques : l'intima, la média et l'adventice en allant de l'intérieur à l'extérieur<sup>[144]</sup>.

- L'intima est composée de 3 parties : l'endothélium, le sous-endothélium et la limite élastique interne. L'endothélium correspond à une couche monocellulaire de cellules endothéliales, aux multiples propriétés : vasomotrices, de régulation de la perméabilité vasculaire, de thrombo-résistance et de modulation de la réaction inflammatoire et immunitaire.

Le sous-endothélium, également appelé « membrane basale », comprend un tissu conjonctif et constitue l'assise de l'endothélium. La limite élastique interne est constituée d'une fine couche d'élastine. Elle permet de séparer l'intima de la média.

- La média : d'épaisseur variable selon le type d'artère, elle est constituée essentiellement de cellules musculaires lisses et de fibres collagènes, disposées sous forme de couches concentriques. La limite élastique externe, sépare la média de l'adventice, et n'est retrouvée que dans les artères de gros calibre.
- L'adventice, constituée d'un tissu conjonctif avec des éléments cellulaires tels que les fibroblastes et des cellules musculaires lisses, permet de fixer l'artère aux tissus voisins.

### **Genèse de l'athérosclérose :**

Les lésions initiales correspondent aux 3 premières phases (Types I, II, III) et aboutissent au développement du pré-athérome. Les lésions avancées correspondent aux 3 phases suivantes (Types IV, V, VI), dont la dernière représente les complications de plaques d'athérosclérose.

Les lésions d'athérosclérose se développent dans les artères de gros calibre, exclusivement au sein de l'intima, dans le sous-endothélium, dont elle en modifie l'architecture. De façon très schématique, il y a tout d'abord développement de la strie lipidique, constituée de cellules spumeuses, d'origine macrophagique, qui accumulent des particules de LDL. Puis, les cellules musculaires lisses interviennent et sont responsables de la constitution de la chape fibreuse qui entoure les amas lipidiques avec formation de lésions avancées de fibro-athérome. Enfin, la lésion peut évoluer vers l'ulcération, l'hémorragie ou la thrombose.

Le LDL cholestérol intervient dans les premières étapes d'initiation du processus inflammatoire de l'athérosclérose. Au début, les particules de LDL s'accumulent lentement sous l'intima artérielle. Elles y subissent une oxydation, étape clé de la cascade de développement de la plaque d'athérosclérose

Ceci induit l'expression endothéliale de molécules d'adhésion (VCAM-1 et ICAM-1) qui favorisent la pénétration de monocytes circulants dans l'intima. Il est probable qu'un déséquilibre des flux d'entrée et de sortie de LDL dans le sous-endothélium soit à l'origine de l'accumulation progressive de LDL, qui s'oxydent ensuite<sup>[145]</sup>.

Les monocytes se transforment ensuite en macrophages dotés de récepteurs dits « scavengers », qui vont capter ces LDL oxydées, ce qui provoque leur transformation en cellules spumeuses. Ces récepteurs se distinguent des récepteurs aux LDL normales par l'absence de régulation négative selon le contenu intra-cellulaire en cholestérol<sup>[146]</sup>.

La lésion dite strie lipidique, apparaît ensuite du fait de l'accumulation de ces cellules spumeuses mais aussi des dépôts extra-cellulaires de cholestérol dans le sous endothélium.

Elle constitue le cœur ou centre lipidique de la plaque d'athérome. Les cellules musculaires lisses de la média sont également modifiées, sous l'effet de facteurs de croissance exprimés par les macrophages (platelet derived growth factor B (PDGFB)). Elles migrent, traversent la limitante élastique interne et secrètent des facteurs de croissance qui vont aider à la constitution de la chape fibreuse de la plaque d'athérome. On y retrouve des fibres de collagène, des glycoprotéines et des glycosaminoglycanes. Ceci est responsable de la stabilisation de la plaque et de la constitution du fibro-athérome.

Par ailleurs, les macrophages résidents activent également l'immunité humorale, notamment les LT dont la présence est vérifiée dès les stades précoces du processus athéroscléreux. Un cercle entretenant l'inflammation et la progression des lésions athéroscléreuses est ainsi constitué.

Enfin, les macrophages sont à l'origine de la production de facteurs de dégradation de la matrice extra-cellulaire, qui entraînent l'apparition de lésions compliquées telles que la rupture de plaque, l'hématome intra-plaque ou encore la thrombose.

#### 4. Manifestations cliniques:

Les manifestations cliniques dépendent des localisations des plaques athéroscléreuses.

- En cas de lésions coronariennes, il s'agira de coronaropathies ischémiques tel que l'angor ou les syndromes coronariens aigus.
- En cas de lésions athéroscléreuses des artères cérébrales ou carotidiennes, elle se manifestera sous forme d'un accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué.
- Si l'atteinte intéresse les artères des membres inférieurs, elle se manifestera sous forme d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Ces pathologies sont source de morbi-mortalité très importante, et ne surviennent qu'après une longue période d'évolution silencieuse de la maladie athéroscléreuse.



## 4. Spécificités du risque cardio-vasculaire selon le genre

### 1. Le diabète de type 2 et les femmes:

Les différences de risque CV entre les hommes et les femmes suscitent un intérêt grandissant et invitent à mener des études pour améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents, en particulier au cours du diabète.

#### 1.1. Spécificité de la prévalence du DT2 chez les femmes :

La différence entre les genres semble débiter dès le diagnostic de la maladie. En effet, quelques études ont signalé que le DT2 était plus fréquent chez les hommes par rapport aux femmes de même âge. Une méta-analyse réalisée en 2010 est venue confirmer ces données, laissant place à quelques questionnements sur ces différences<sup>[147]</sup>.

La physiopathologie du diabète étant intimement liée à l'insulino-résistance médiée par l'adiposité viscérale, une explication possible serait que les hommes développent leur diabète plus précocement avec le gain de poids. En d'autres termes, l'IMC des hommes au moment du diagnostic diabète est inférieur à celui des femmes au même moment, avec des taux d'HbA1c tout à fait similaires<sup>[148]</sup>.

Une autre explication possible serait que le DT2 soit plus souvent méconnu chez les femmes. La question d'un seuil glycémique à jeun à visée diagnostique d'une valeur différente selon le genre pourrait en effet être posée. L'existence d'une relation linéaire positive entre le taux de glycémie à jeun et la mortalité cardio-vasculaire est établie chez les hommes, mais n'est objectivée chez la femme qu'à partir de 100 mg/l<sup>[149]</sup>.

Il peut également être supposé que des détériorations métaboliques lentes et plus importantes se développent chez la femme avant que ne soit découvert le diabète avec les définitions consensuelles.

L'utilisation de la glycémie à jeun comme principal élément de diagnostic de diabète n'est, semble-t-il, pas le meilleur moyen de diagnostiquer le diabète chez les femmes. Il a été souligné antérieurement que le diagnostic de diabète est plus souvent méconnu chez la femme lorsque réalisé sur la demande seule de la glycémie à jeun.

L'étude de la Rancho Bernardo Study avait en effet révélé que la réalisation de charge orale en glucose permettait de diagnostiquer des diabètes méconnus, en proportion plus importante chez les femmes par rapport aux hommes<sup>[149]</sup>. Le diagnostic de diabète chez la femme serait ainsi posé plus tardivement en moyenne que chez les hommes, période durant laquelle pourraient se développer des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires.

## 1.2. Une différence dans l'insulino-résistance :

Les hommes ont une distribution de stockage de graisses différente de celle des femmes. Le dépôt de graisses au niveau du foie et des muscles est plus rapide que chez la femme, rendant ces organes plus insulino-résistants par un processus d'altération de signalisation de l'insuline. Par ailleurs, les femmes, elles, accumulent plus de graisses en sous-cutané, préservant ainsi mieux leur insulino-sensibilité. Ceci pourrait donc expliquer qu'au moment du diagnostic du diabète, les femmes aient un IMC significativement plus important que celui des hommes.

L'insulino-résistance, plus importante chez les hommes, s'exprime également au travers des paramètres métaboliques, tels que la glycémie à jeun (GAJ), le taux de HDL et de triglycérides. La GAJ est plus élevée, de même que le HDL cholestérol est plus bas et les triglycérides sanguins plus élevés chez les hommes diabétiques par rapport aux femmes diabétiques de même âge. Cette différence persiste même après ajustement sur l'IMC<sup>[147]</sup>.

Le nombre de décès attribuable au diabète est néanmoins plus élevé parmi les femmes, atteignant près d'un quart du nombre de décès chez les femmes d'âge moyen (comme aux USA par exemple)<sup>[5]</sup>. Cet excès de mortalité semble également être en augmentation dans certaines régions fortement peuplées (USA, Chine, Indonésie). Ceci pourrait être en partie expliqué par le fait que la prévalence du diabète est en augmentation, en particulier chez les femmes<sup>[150]</sup>.

En Algérie, la prévalence du diabète semble plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes. Par ailleurs, les femmes sont plus souvent concernées par l'obésité et la sédentarité que ne le sont les hommes<sup>[15, 16]</sup>. Ces 2 facteurs, connus pour favoriser l'insulino-résistance et l'installation de troubles de l'homéostasie glucidique, pourraient expliquer cette différence de prévalence en Algérie.

### 1.3. Des différences anatomiques et physiopathologiques :

Alors que les types de lésions coronaires observées chez la femme ayant un évènement coronaire semblent au premier abord moins sévères que celles des hommes, leur pronostic est moins bon, avec une mortalité plus élevée<sup>[151]</sup>. La rupture de plaque, mécanisme lésionnel retrouvé dans 76% des cas chez les hommes est moins fréquente chez les femmes. Chez elles, il peut également s'agir d'érosions de plaques, de dissection coronaire et de spasme coronaire.

La symptomatologie diffère également. La douleur thoracique constrictive en barre avec irradiation aux mâchoires et au bras gauche, typique, est moins souvent rencontrée chez les femmes. Les douleurs thoraciques, lorsque présentes, sont atypiques, pouvant être épigastriques ou avec irradiation dorsale, ou abdominale avec une symptomatologie digestive. D'autres manifestations peu spécifiques peuvent également résumer la symptomatologie clinique, telles que l'apparition d'essoufflement pour des efforts minimes, une fatigue anormale, un malaise.

Un algorithme de dépistage a été proposé par Jespersen et al. quant à la réalisation des tests d'ischémie non invasifs chez les femmes à risque cardio-vasculaire intermédiaire ou élevé<sup>[152]</sup>. Il est néanmoins important de préciser que là encore, le dépistage des ischémies myocardiques est moins souvent réalisé chez les femmes, tel que démontré dans l'étude PARITE. Ils étaient en effet pratiqués chez les femmes 2 fois moins souvent en comparaison aux hommes ( $p < 0.001$ )<sup>[153]</sup>.

## 2. Les femmes dans les études cliniques :

Les recommandations thérapeutiques dans le traitement des MCV ont été établies sur la base d'études cliniques où les hommes étaient majoritairement représentés. L'analyse de Coutinho portant sur l'étude de la relation entre les taux de glucose sanguin et le risque d'ECV, avait inclus 20 études soit, 95 783 personnes. 94% des patients inclus étaient des hommes. L'étude d'Epstein et al. réalisée en 1985, avait inclus 29 études, dont 25 étaient constituées uniquement d'hommes<sup>[149]</sup>.

Ainsi, les études ayant permis de considérer l'hyperglycémie comme un élément déterminant du RCV l'ont été à partir d'études réalisées essentiellement chez des hommes.

Par ailleurs, il n'y avait pas d'inclusion obligatoire des femmes dans les essais cliniques avant 1991. Les recommandations concernant les cibles de LDL à atteindre ont été rédigées à l'appui d'essais cliniques où les femmes étaient souvent sous-représentées. C'était le cas notamment pour les essais cliniques réalisés en prévention secondaire pour l'utilisation des statines. Le pourcentage moyen des femmes y était d'environ 20%.

Les essais cliniques qui ont suivi, notamment ceux mis en place pour l'indication de la prévention primaire ont inclus plus de femmes<sup>[21]</sup>. (**Tableau 7**)

Pourtant, les MCV représentent la première cause de mortalité chez les femmes en général, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Leur impact est souvent sous-estimé. Ceci a conduit à l'élaboration de recommandations spécifiques pour les femmes par l'ACC/AHA.

Les premières recommandations remontent à 1999, publiées par l'AHA. Elles avaient pour but de balayer le dogme de la MCV, apanage de l'homme<sup>[154]</sup>. D'autres études et essais cliniques ont été également réalisés avec une attention plus particulière sur les différences existant entre les 2 sexes.

Ainsi, les mesures préventives sont globalement similaires entre les 2 sexes hormis quelques exceptions telle que l'utilisation de l'aspirine, recommandée en prévention primaire de l'infarctus du myocarde chez l'homme mais pas chez la femme.

**Tableau 7 : Représentation des femmes dans quelques essais cliniques utilisant les statines**

	Période	Effectif	% de femme	Molécule
<b>Essais cliniques pour l'utilisation des statines en prévention secondaire</b>				
4S	1994	4444	19	Simvastatine versus placebo
CARE	1995	4159	14	Pravastatine
LIPID	1998	9014	17	Pravastatine
HPS	2002	20 536	24	Simvastatine
<b>Essais cliniques pour l'utilisation des statines en prévention primaire</b>				
ALLHAT	2002	10355	49	Pravastatine
ASCOTT	2003	10305	19	Atorvastatine
PROSPER	2002	5804	51	Pravastatine
JUPITER	2009	17802	38	Rosuvastatine

## 2.1. Stratégie et cibles thérapeutiques des facteurs de risque classiques:

### a. Dyslipidémie :

#### ❖ Profil lipidique :

Le profil lipidique et la cinétique des triglycérides (TG) post-prandiaux sont différents entre hommes et femmes<sup>[155]</sup>.

L'hyperinsulinémie entraînerait une surproduction d'androgènes d'origine ovarienne, qui eux-mêmes seraient responsables d'une modification du profil lipidique (au profit d'un profil athérogène : HDL bas et TG élevés). Par conséquent, le risque de maladie coronaire serait augmenté. Chez les femmes ménopausées, l'augmentation de la LH induirait une hyperplasie ovarienne qui, associée à des taux d'insulinémie élevée, tel qu'au cours du syndrome des ovaires polykystiques serait à l'origine d'une production excessive d'androgènes<sup>[156]</sup>.

#### ❖ Cibles lipidiques :

Les données de la littérature récente ont objectivé des différences selon le sexe quant aux objectifs de LDL atteints dans la population DT2. Les femmes diabétiques atteignent moins fréquemment les objectifs de LDL cholestérol que les hommes diabétiques<sup>[157]</sup>.

Cependant, même lorsque les stratégies thérapeutiques étaient conduites de la même manière que chez les hommes diabétiques, les objectifs de LDL cholestérol étaient moins souvent atteints que chez leurs homologues masculins<sup>[158]</sup>.

Il a donc été conclu qu'un profil de LDL moins bon à la base chez les femmes serait une explication possible<sup>[28, 157]</sup>.

Pour exemple l'étude de cohorte de Rossi et al. qui a inclus 415 294 patients diabétiques, dont 188 125 femmes. Elle souligne le fait que les femmes, dont l'IMC moyen était globalement plus élevé que celui des hommes DT2, atteignaient moins souvent les cibles thérapeutiques, malgré une prescription médicamenteuse similaire. Les cibles d'HbA1c et de LDL cholestérol étaient atteintes respectivement 14% et 27% moins souvent que les hommes. L'ancienneté moyenne du DT2 était de 10 ans chez les femmes, l'IMC moyen de 30.2 kg/m<sup>2</sup>(ET = 5.9)<sup>[158]</sup>.

Les patientes bénéficiaient également moins souvent de consultations d'ophtalmologie ou de consultation podologique que leurs homologues masculins.

Dans l'étude de Russo et Al., les taux de cholestérol total, taux de HDL et taux de LDL mais pas ceux des TG étaient significativement différents entre femmes et hommes DT2. Pourtant, la proportion de femmes sous statines était globalement similaire à celle des hommes<sup>[157]</sup>. Cette étude a démontré que la proportion de femmes avec un taux inférieur à 100 mg/dl était significativement plus faible que celle des hommes et que parallèlement, il y avait plus de femmes avec un LDL cholestérol > 130 mg/dl. Cette différence de proportion aux cibles était plus grande avec l'âge. En effet, plus les femmes étaient âgées, plus la différence de proportion aux cibles grandissait. Ceci était également vrai après stratification sur la durée du diabète. Plus le diabète était ancien et plus la différence se creusait avec les hommes. Par ailleurs, il était constaté que les contrôles lipidiques étaient moins souvent demandés chez les femmes par rapport aux hommes diabétiques<sup>[157]</sup>.

Il a donc été supposé que les femmes étaient moins adhérentes aux traitements et que l'accès aux soins pouvait être différent pour les femmes d'une manière générale<sup>[28, 157]</sup>. Une autre supposition a été celle d'une moins bonne réponse pharmacologique des femmes aux traitements hypolipémiants<sup>[159]</sup>.

❖ *Intérêt de l'utilisation des hypolipémiants chez les patients DT2, femmes en particulier :*

Les effets bénéfiques de l'utilisation des statines chez les patients DT2 ont été confirmés dans une méta-analyse publiée en 2008 [159]. Les statines permettent une réduction du nombre d'évènements majeurs à 5 ans de 42/1000 patients traités, avec un bénéfice plus important pour les patients en prévention secondaire (évitement de 57 évènements/1000 patients traités) versus 36 évènements évités/1000 patients traités chez les patients en prévention primaire.

La mortalité d'origine CV chez les diabétiques s'en trouve également réduite, de l'ordre de 15% pour chaque réduction de 1 mmol/l de LDL, aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire, que les patients soient hypertendus ou non.

Cette réduction de survenue d'ECV était également observée chez les patients diabétiques dont le LDL cholestérol était  $\leq 100$  mg/dl. Les bénéfices obtenus ne dépendaient donc ni du niveau de LDL cholestérol de départ, ni du taux de HDL ou de triglycérides sanguins. Cette méta-analyse conclut également que le bénéfice absolu était similaire chez les femmes par rapport aux hommes diabétiques à niveau de risque égal.

Les recommandations NICE indiquent une prescription de statines pour tout patient diabétique avec un antécédent de maladie vasculaire ou pour tout patient diabétique dont le risque à 10 ans serait  $\geq 10\%$  [160].

Les données de l'étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) ainsi que celle de l'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) n'apportent que peu d'arguments en faveur de l'utilisation des fibrates.

En effet, la réduction des ECV majeurs reste faible, non significative dans l'essai ACCORD (décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal). Les fibrates exerceraient même des effets délétères chez les femmes (9.05% dans le groupe d'évènements versus 6.64% dans le groupe placebo) [161].

**b. Contrôle simultané des différents FDR CV modifiables :**

L'étude BARI2D (the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial) est intéressante car une analyse selon le sexe, au début de l'étude a également confirmé des différences significatives en terme d'HbA1c et de LDL cholestérol entre les hommes et les femmes diabétiques ; le profil étant meilleur chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'HTA<sup>[28]</sup>.

La proportion de femmes simultanément aux cibles d'HbA1c, de LDL et de PA était inférieure à celle des hommes diabétiques. Seules 10.9% atteignaient les 3 objectifs vs 15.8% pour les hommes ( $p = 0.002$ ). Cette différence persistait après ajustement multiple pour l'HbA1c ainsi que pour le LDL cholestérol<sup>[28]</sup>.

**2.2. Stratification du risque cardio-vasculaire de la femme:**

L'AHA a établi des recommandations pour l'évaluation du RCV chez la femme en 2011

**(Tableau 8)**

**Tableau 8 : Recommandations de l'AHA pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire chez la femme (2011)**

**Risque très élevé à 10 ans :**

En présence d'au moins 1 situation à risque parmi les suivantes : Présence d'une maladie cardio-cérébro-vasculaire, ou d'une insuffisance rénale chronique ou terminale ou diabète ou score de risque à 10 ans  $\geq$  10%.

**Risque élevé à 10 ans :** en présence d'au moins 1 FDR CV majeur parmi les facteurs suivants :

- ❖ Niveau de PA Systolique  $\geq$  120 mm Hg et/ou PA Diastolique  $\geq$  80 mm Hg, une HTA traitée
- ❖ Un tabagisme
- ❖ Une diététique inappropriée
- ❖ La sédentarité ; l'obésité centrale
- ❖ Anomalies lipidiques : CT  $\geq$  2 g/l ; HDL  $<$  0.5 g/l, dyslipidémie traitée
- ❖ La présence d'antécédents familiaux d'accidents cardio-vasculaires précoces, avant l'âge de 55 ans chez les apparentés de sexe masculin et avant l'âge de 65 ans chez les apparentés de sexe féminin
- ❖ Un syndrome métabolique
- ❖ Des antécédents de pré-éclampsie ; d'HTA gestationnelle
- ❖ Une atteinte vasculaire infra-clinique (telle qu'une épaisseur intima-média augmentée, des plaques carotidiennes, des calcifications coronaires) ; une adaptation cardio-vasculaire médiocre à l'effort avec anomalie de récupération de la fréquence cardiaque à l'arrêt de l'exercice
- ❖ Une maladie systémique auto-immune (exemple : lupus, polyarthrite rhumatoïde)
- ❖ Une fibrillation auriculaire.

**La situation optimale de santé** est définie par l'absence de tout FDR CV et de l'absence de tout traitement de FDR CV et une excellente hygiène de vie).

### 3. Différences du RCV selon le genre :

La Rancho Bernardo Study fut une des premières études de cohorte à s'intéresser aux différences hommes / femmes diabétiques versus hommes/femmes non diabétiques et avait déjà mis en évidence l'augmentation relative de la différence de risque. Le risque relatif devenait identique en absolu à celui des hommes diabétiques après 12 ans<sup>[149]</sup>.

De nombreuses études ont ensuite confirmé l'augmentation du risque relatif de décès global et d'origine CV chez les femmes diabétiques en comparaison aux hommes. Le DT2 apparaît être un FDR de mortalité plus puissant pour les femmes que pour les hommes.

Le risque de survenue de MCV est 3.8 fois plus élevé par rapport aux hommes diabétiques. En comparaison aux femmes non diabétiques, elles ont 6 fois plus de risque de maladie coronarienne létale ou non et sont à plus haut risque d'AVC<sup>[162]</sup>.

Une étude Britannique a comparé spécifiquement dans une cohorte de femmes la survenue d'ECV (maladie coronaire, AVC et EP) en fonction du statut diabétique. Les caractéristiques de base de ces femmes retrouvaient plus d'obésité et de sédentarité parmi les femmes diabétiques en comparaison aux non diabétiques.

Le risque relatif de maladie coronaire et d'AVC après ajustement sur l'IMC, l'HTA, la sédentarité et la dyslipidémie était respectivement de 2.44 (IC à 95% : 2.32 – 2.57) et de 2.08 (IC à 95% : 1.88 – 2.31) pour les femmes diabétiques en comparaison avec les femmes non diabétiques. Le risque d'embolie pulmonaire n'était pas plus élevé dans le groupe de femmes diabétiques. Dans cette étude, les femmes diabétiques traitées par insuline avaient un risque plus élevé de maladie coronaire et d'AVC que les femmes diabétiques non traitées par insuline. Cependant, cette étude n'a pas fait la distinction entre les diabète de type 1 et de type 2<sup>[163]</sup>.

L'impact du diabète sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire est donc considérable chez la femme diabétique, supérieur à celui des femmes non diabétiques avec un antécédent d'ECV<sup>[162, 164, 165]</sup>. Comparé aux femmes non diabétiques, le RR des femmes diabétiques est de 4.86 (IC à 95% : 2.78 – 8.51) dans le groupe de femmes de 35 - 54 ans, de 5.25 (IC à 95% : 4.11 – 6.69) chez les 55 - 64 ans, de 3.45 (IC à 95% : 3.01 – 3.95) chez les 65 - 74 ans et de 2.45 (IC à 95% : 2.24 – 2.69) chez les femmes âgées 75 ans et plus<sup>[20]</sup>.

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées sur le sujet. Il y eut tout d'abord celle de Huxley, réalisée en 2006, et qui a inclus 37 études, soit un total de 447 064 patients DT2. Après exclusion de 8 études qui n'avaient réalisé l'ajustement des risques que sur la base de l'âge, le ratio femme/homme pour le risque de mortalité par évènement coronaire fatal était de 1.46 (IC à 95% : 1.14 – 1.88), en prenant en compte l'ensemble des autres facteurs confondants possibles<sup>[166]</sup>.

La méta-analyse de Lee, publiée en 2012, a inclus toutes les études de mortalité spécifiques au sexe. Les auteurs y concluent au rôle du diabète chez les femmes, tenu responsable de taux plus élevés de mortalité CV, et de décès toute cause de mortalité en comparaison aux femmes non diabétiques avec un antécédent d'ECV. Le DT2 éliminerait la protection hormonale féminine avant la ménopause, et la rendrait extrêmement vulnérable. Ainsi, les femmes DT2 sont en tête du classement en matière de mortalité de toute cause, par MCV, ou cardiaque et ceci après ajustement multiple<sup>[167]</sup>.

La méta-analyse de Peters et al. réalisée en 2014, incluant 64 cohortes, conclut à une augmentation de 44% du sur-risque de survenue de maladie coronarienne par rapport aux hommes diabétiques (RRR = 1.44 (IC à 95% : 1.27 – 1.63)). Ces résultats persistaient y compris après ajustement sur les principaux FDR (IMC, HTA, tabac, et dyslipidémie)<sup>[168]</sup>, corroborant les données de la MA de Huxley réalisée en 2006 qui évaluait ce sur-risque de mortalité féminine par maladie coronaire à 46%<sup>[166]</sup>.

#### 4. Evolution du risque cardio-vasculaire chez les femmes diabétiques de type 2:

Les dernières décennies ont été marquées par une prise en charge plus intensive et globale des FDR CV dont l'HTA, le tabac, les dyslipidémies mais aussi par des algorithmes décisionnels et des moyens thérapeutiques de prise en charge des ECV plus performants pour les patients diabétiques. Ceci a entraîné une réduction globale de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. La population diabétique, essentiellement de type 2, a également vu ses taux d'évènements cardio-vasculaires de plus en plus diminuer.

Cependant, des différences apparaissent là encore entre les genres. Effectivement, alors que les taux de morbi-mortalité cardio-vasculaire chez les hommes diabétiques baissent, cela ne semble pas être le cas des femmes diabétiques.

Le taux de décès global des hommes diabétiques a baissé de 18.2/1000/an entre 1971 - 1986 et 1988 - 2000, parallèlement à la diminution du taux de décès global des patients non diabétiques, alors que le taux de mortalité des femmes diabétiques est resté identique entre les 2 périodes malgré la baisse du taux de décès des femmes non diabétiques<sup>[169]</sup>.

D'autres études telle que celle de Gu et al. indique même l'existence d'une augmentation de la mortalité d'origine cardiaque des femmes diabétiques de type 2 (augmentation de 23% au cours des 30 dernières années)<sup>[170]</sup>. Selon les données internationales, il apparaît donc que le risque d'ECV demeure plus élevé dans la population diabétique féminine de type 2.

Parmi différentes études, une étude Italienne a été réalisée sur une cohorte rétrospective de 3 ans (sur des données de registre). Elle a inclus 407 161 sujets dont 23438 diabétiques répartis comme suit : 13 074 hommes et 10 364 femmes, soit une prévalence du diabète respectivement de 6.5% et de 5.0% chez les hommes et les femmes. Elle a souligné également la vulnérabilité des femmes diabétiques en matière de mortalité de toute cause, de mortalité cardio-vasculaire, de mortalité par infarctus du myocarde et de cause rénale. En comparant la mortalité des hommes diabétiques vs non diabétiques avec la mortalité des femmes diabétiques vs femmes non diabétiques, l'augmentation de risque était toujours plus importante pour les femmes diabétiques<sup>[171]</sup>.

L'augmentation relative du risque CV, plus importante des femmes diabétiques par rapport aux hommes, serait la conséquence d'une augmentation plus importante de l'insulinorésistance<sup>[32]</sup>. La différence homme/femme est, dans cette étude prospective, plus marquée pour le tour de taille, l'IR HOMA, le taux bas de HDL cholestérol, la PA diastolique, les facteurs inflammatoires (taux de GB, tPA, facteur VIII). Ces paramètres sont en effet augmentés de manière beaucoup plus importante chez les femmes diabétiques en comparaison aux femmes non diabétiques<sup>[32]</sup>.

Les femmes diabétiques ont une obésité abdominale plus marquée, qui est elle-même un facteur prédictif de survenue de diabète. Ceci corrobore la théorie selon laquelle la femme subit des détériorations métaboliques plus importantes et prolongées dans le temps avant que n'apparaisse le diabète.

L'étude du groupe d'étude DECODE (Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe), réalisée sur 13 cohortes européennes, s'est intéressée aux différences de risque de mortalité globale et d'origine cardio-vasculaire hommes / femmes en fonction de leur statut glycémique (normoglycémie, intolérance glucidique et diabète définis selon les nouvelles définitions de l'OMS de 1999). Il y apparaît là aussi que les risques relatifs de mortalité toute cause et CV, même après ajustement multiple, étaient plus élevés chez les femmes diabétiques de diagnostic récent par rapport aux hommes diabétiques. La différence homme/femme du risque absolu de décès CV est donc franchement diminuée par le statut diabétique<sup>[172]</sup>.

## 5. Vers une approche du risque cardio-vasculaire spécifique chez les femmes:

L'association plus fréquente aux FDR CV, et leur plus grande sévérité chez la femme diabétique de type 2, en particulier les composants du syndrome métabolique (notamment l'obésité), a été avancée pour expliquer en partie les différences de morbi-mortalité cardiovasculaire féminine et masculine au cours du diabète de type 2<sup>[28]</sup>.

Il a donc été vérifié que la prise en charge thérapeutique agressive et multifactorielle était aussi efficace chez les hommes que chez les femmes diabétiques.

Le cumul plus important de FDR chez les femmes DT2 pourrait en partie expliquer le pronostic défavorable des femmes de moins de 65 ans ayant subi un infarctus en comparaison aux hommes diabétiques<sup>[173]</sup>.

La douleur coronaire, absente du fait d'une dysautonomie cardiaque, ou atypique, plus fréquemment retrouvées chez les femmes est possiblement un élément contributif au retard diagnostique et de prise en charge thérapeutique<sup>[174]</sup>.

La prévention cardio-vasculaire des patients repose sur la lutte contre les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire.

### 5.1. Recommandations spécifiques aux femmes:

L'AHA a pris la décision de définir des recommandations de prévention féminine de protection cardio-vasculaire en précisant Les niveaux de preuve correspondants à chaque mesure. Un score de RCV spécifiquement féminin a été établi et des cibles thérapeutiques précises déterminées, notamment en matière de LDL ou de HDL cholestérol. Il y a indication à mettre en route un traitement hypolipémiant chez les femmes diabétiques même si leur taux de LDL est < 100 mg/dl, car l'objectif est d'avoir un HDL cholestérol > 50 mg/dl <sup>[175]</sup>.

**(Tableau 9)**

**Tableau 9 :** Recommandations féminines de prévention cardio-vasculaire selon l'AHA (2011)

**Modification du mode de vie**

- ❖ **Tabagisme** : encourager les femmes à ne pas fumer et à éviter les lieux enfumés (Classe I, niveau B).
- ❖ **Activité physique** : Encourager les femmes à pratiquer un minimum de 30 minutes d'activité physique modérée, préférentiellement tous les jours de la semaine (Classe I, niveau B).
- ❖ **Réadaptation cardiaque** : Les femmes avec antécédents récents de syndrome coronarien ou d'intervention coronarienne, ou avec un diagnostic récent d'angor chronique devraient participer à un programme de réduction de risque tel qu'un programme de réadaptation cardiaque (classe I, niveau B).
- ❖ **Régime sain** : encourager une alimentation saine qui inclut une variété de fruits et légumes, produits non ou peu gras, poissons, des sources protéiques pauvres en graisses saturées. Limiter la consommation de graisses à moins de 10% de la ration caloriques, limiter l'apport de cholestérol à moins de 300 mg/dl et limiter la prise d'acides gras trans. (Classe I, niveau B).
- ❖ **Maintien du poids/ Perte pondérale** : encourager le maintien du poids ou une réduction par un équilibre entre activité physique, l'apport calorique, et des programmes adaptés de remise en forme quand il est indiqué de maintenir ou d'obtenir un IMC entre 18.5 et 24.9 kg/m<sup>2</sup> et un tour de taille < 35 pouces (88 cm) (classe I, niveau B).
- ❖ **Facteurs psycho-sociaux** : les femmes avec MCV avérée doivent être évaluées pour une dépression et orientées ou traitées quand cela est indiqué.
- ❖ **Les oméga 3** : en plus des règles hygiéno-diététiques, une supplémentation en oméga 3 peut être considérée chez les femmes à haut RCV (classe IIb, niveau B).
- ❖ **Acide folique** : la supplémentation en acide folique peut être envisagée chez les femmes à haut-risque (sauf après une procédure de revascularisation) si un taux élevé d'homocystéinémie a été détecté (Classe IIb, niveau B).

**Interventions sur les facteurs de risque majeurs :**

- ❖ **Pression artérielle-mode de vie** : encourager l'obtention d'une PA optimale < 120/ 80 mm Hg par les mesures hygiéno-diététiques (Classe I, niveau B)
- ❖ **Traitements antihypertenseurs** : le traitement pharmacologique est indiqué lorsque la PA est ≥ 140/90 mm Hg ou même un niveau de PA inférieur lorsqu'il existe une atteinte d'un organe cible liée à l'HTA ou au diabète.

- ❖ **Lipides, lipoprotéines – femmes à haut risque cardio-vasculaire-** : les niveaux optimaux de lipides et de lipoprotéines chez les femmes sont un LDL < 100 mg/dl, HDL > 50 mg/dl, TG < 150 mg/dl et non HDL < 130 mg/dl et doivent être encouragés par des modifications du mode de vie (Classe I, niveau B)
- **Alimentation** : Chez les femmes à haut risque ou quand le LDL est élevé, l'apport en graisses saturées doit être réduit à moins de 7% de la ration calorique, le cholestérol à moins de 200 mg/dl, et l'apport en AG Trans doit également être réduit. (Classe I, niveau B).
- **Traitement pharmacologique** : Initier un traitement visant le LDL cholestérol (de préférence une statine) simultanément avec les modifications de mode de vie chez les femmes à haut risque avec un LDL  $\geq$  100 mg/dl (Classe I, niveau A), et initier un traitement par statine chez les femmes à haut risque avec un LDL cholestérol < 100 mg/dl sauf en cas de contre-indication (Classe I, niveau B). Initier la niacine ou un traitement par fibrates lorsque le HDL cholestérol est bas, ou lorsque le non HDL cholestérol est élevé chez les femmes à haut risque. (Classe I, niveau B)
- ❖ **Traitement des lipides – risque intermédiaire-** :  
Initier un traitement ciblant la baisse du LDL cholestérol (préférentiellement une statine) si le LDL cholestérol est  $\geq$  130 mg/dl sous règle hygiéno-diététiques (Classe I, niveau A), ou la niacine ou un traitement par fibrates lorsque le HDL cholestérol est bas ou lorsque le non HDL cholestérol est élevé, après que l'objectif de LDL ait été atteint (Classe I, niveau B).
- ❖ **Traitement des lipides -risque faible-** :
  - Considérer un traitement ciblant le LDL cholestérol chez les femmes à faible risque avec 0 – 1 FDR CV lorsque le LDL cholestérol est  $\geq$  190 mg/dl ou,
  - Si plusieurs FDR CV sont présents, pour un LDL cholestérol  $\geq$  160 mg/dl (Classe IIa, niveau B) ou
  - La niacine ou un traitement par fibrates quand le LDL cholestérol est bas ou le non HDL non augmenté après que l'objectif de LDL cholestérol ait été atteint.
- ❖ **Diabète** :  
Les modifications du mode de vie et les traitements pharmacologiques doivent être utilisés pour atteindre un taux d'HbA1C <7% chez les femmes diabétiques (Classe I, niveau B).
- ❖ **Aspirine** :
  - **Chez les femmes à haut risque CV** : L'aspirine (75 -162 mg) ou le clopidogrel en cas d'intolérance à l'aspirine doit être utilisée chez les femmes à haut risque cardio-vasculaire sauf en cas de contre-indication (Classe I, niveau A).
  - **Risque intermédiaire** :  
Considérer un traitement par aspirine (75 à 162 mg/j) chez les femmes à risque intermédiaire aussi longtemps que la PA est contrôlée. Les bénéfices sont supérieurs aux effets secondaires gastro-intestinaux (Classe IIa, niveau B).

❖ **Bétabloquants :**

Les bétabloquants doivent être utilisés indéfiniment chez les femmes ayant subi un IDM ou qui présentent des syndromes ischémiques chroniques, sauf en cas de contre-indication (Classe I, niveau A).

❖ **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :**

Ils doivent être utilisés sauf contre-indication chez les femmes à haut risque (Classe I, niveau A). Les Bloqueurs du récepteur à l'antagonistes : ils doivent être utilisés chez les femmes à haut risque présentant une insuffisance cardiaque clinique ou une fraction d'éjection < 40% et qui sont intolérantes aux IEC (Classe I, niveau B).

❖ **Warfarine dans la fibrillation auriculaire (FA) :** Parmi les femmes ayant une FA chronique ou paroxystique, la warfarine devrait être utilisée avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3 sauf si elles sont considérées comme étant à faible risque d'AVC ou à haut risque hémorragique (Classe I, niveau A).

❖ **Aspirine -FA :** L'aspirine (325 mg) doit être utilisée chez les femmes présentant une FA chronique ou paroxystique avec une contre-indication à la warfarine ou à faible risque d'AVC (<1%/an) (Classe I, niveau A).

**Les interventions de classe III :**

❖ **Traitement hormonal**

Un traitement combiné par œstrogènes + progestine ne doit pas être prescrit pour prévenir une MCV chez les femmes ménopausées (classe III, niveau A).

Un traitement combiné œstro-progestatif ne doit pas être poursuivi pour prévenir une MCV chez la femme ménopausée (classe III, niveau A).

Les autres formes de traitements hormonaux ne doivent pas être initiés ni poursuivis en vue de prévenir une MCV chez les femmes ménopausées en attendant les résultats d'essais cliniques en cours (classe III, niveau C).

❖ **Les suppléments antioxydants**

Les vitamines anti-oxydantes ne doivent pas être utilisées en prévention de MCV dans l'attente des résultats d'essais cliniques en cours (classe III, niveau A).

❖ **Aspirine-faible risque-**

L'utilisation en routine d'aspirine ne doit pas être réalisée en prévention des MCV dans l'attente des résultats d'essais cliniques (Classe III, niveau B).

## 5.2. Autres facteurs, spécifiques, associés chez la femme:

Bien qu'une approche globale de prise en charge des FDR CV classiques entraîne une baisse de la morbi-mortalité cardio-vasculaire chez la femme DT2, d'autres facteurs spécifiquement féminins ou plus fréquemment rencontrés chez les femmes peuvent avoir une influence notable sur la survenue d'ECV.

### a. Les maladies inflammatoires :

Les maladies inflammatoires regroupent 3 grandes classes de pathologies qui ont en commun une médiation immunitaire, appelées IMID (*immune mediated inflammatory diseases*). Il s'agit des maladies auto-immunes systémiques (non spécifiques d'organe) et localisées (spécifiques d'organe), des maladies auto-inflammatoires et des affections inflammatoires de mécanisme indéterminé, parfois non auto-immun. Elles sont nombreuses et ont une incidence de 5 - 7% dans les pays industrialisés, en les considérant dans leur ensemble.

Parmi les maladies auto-immunes systémiques, certaines telles que le lupus systémique et la polyarthrite rhumatoïde sont associées à une augmentation du RCV<sup>[22]</sup>.

### b. La ménopause :

La ménopause est une période physiologique dans la vie des femmes. Le diagnostic est établi rétrospectivement devant un arrêt complet des menstruations de plus de 12 mois. L'OMS la définit comme une cessation permanente des menstruations d'au moins 12 mois du fait de la perte de l'activité ovarienne folliculaire<sup>[176]</sup>. Elle est dite naturelle lorsqu'aucune cause n'a été identifiée, ce qui la distingue de la ménopause induite par une intervention chirurgicale telle qu'une hystérectomie avec ou sans annexectomie et la castration chimio ou radio-induite<sup>[177]</sup>.

La vie de la femme peut en effet être partagée en 3 phases : une phase dite reproductive, une seconde de transition et la 3<sup>ème</sup>, correspondant à la ménopause<sup>[178]</sup>.

Chaque phase est subdivisée en plusieurs étapes, dépendantes à la fois de critères cliniques (rythme des menstruations) mais aussi biologiques (essentiellement le taux de FSH)<sup>[178]</sup>.

- La phase reproductive comprend une phase précoce, moyenne et tardive ;
- La phase de transition comprend :
  - a. Une période dite précoce pendant laquelle on observe un allongement et une irrégularité des cycles menstruels accompagnée d'une élévation des taux de Follicule Stimulating Hormone (FSH).
  - b. Une période tardive, durant de 1 à 3 ans, caractérisée par une extrême variabilité des cycles menstruels et des périodes d'aménorrhée durant plus de 60 jours. Les taux hormonaux sont très variables et des cycles anovulatoires sont plus fréquents. Les signes vasomoteurs débutent généralement à cette phase où les taux de FSH sont généralement retrouvés élevés (25 ui/).
- La phase ménopausique subdivisée également en 2 périodes :
  - a. Une période précoce pendant laquelle on observe une cinétique croissante des taux de FSH et décroissante des taux d'œstradiol, y compris après l'arrêt des menstruations. Elle dure 5 à 8 ans.

Elle est subdivisée en 3 étapes : La première, d'une longueur de 12 mois, correspond à la phase d'arrêt complet des menstruations ; la seconde d'une année se caractérise par des taux de FSH qui continuent à augmenter et d'œstradiol qui continuent à baisser jusqu'à stabilisation. Puis, les taux sont stables pendant 3 à 6 ans correspondant alors à la 3<sup>ème</sup> étape.

Les flushs et autres signes vasomoteurs s'observent durant les 2 premières années de cette période.
  - b. Une période tardive pendant laquelle existent peu de modifications hormonales, mais pendant laquelle on peut observer une baisse des taux de FSH.

La péri-ménopause comprend la phase de transition (précoce et tardive) caractérisée cliniquement par les troubles du cycle (en durée et en régularité) mais aussi la première étape de la phase précoce de la ménopause, correspondant à l'aménorrhée de 12 mois consécutifs<sup>[178]</sup>.

L'âge moyen d'installation de la ménopause est de 51 ans. Elle survient généralement dans l'intervalle compris entre 48 et 52 ans<sup>[178]</sup>. La ménopause est dite précoce lorsqu'elle survient avant l'âge de 45 ans et témoigne d'une insuffisance ovarienne précoce. Elle survient avant l'âge de 40 ans chez 1% des femmes.

Cet état est accompagné de profondes modifications hormonales, faisant que les femmes alors naturellement protégées par leurs œstrogènes traversent une phase de transition vers une hypo-œstrogénie définitive. Toutefois, les femmes DT2, y compris pendant leur vie génitale, perdent cette protection naturelle malgré un bon fonctionnement ovarien<sup>[25]</sup>.

#### ❖ *Ménopause et DT2 :*

Le DT2 confère aux femmes pré-ménopausées un RCV beaucoup plus élevé que celui des femmes non diabétiques, abolissant ainsi la protection dite "naturelle" des femmes en période d'activité génitale<sup>[179]</sup>.

La fonction endothéliale est altérée, entraînant ainsi une mauvaise réponse aux stimulations du SNA (système nerveux autonome), et conduisant à un risque plus élevé de maladie coronaire. La qualité de la fonction endothéliale des patientes diabétiques non ménopausées est similaire à celles des femmes non diabétiques mais déjà ménopausées<sup>[180]</sup>.

Il est par ailleurs reconnu que les femmes DT2 ont des taux de testostérone significativement plus élevés que les femmes non diabétiques. Les effets de la testostérone sont multiples, notamment sur la fonction endothéliale. A ce propos, l'étude de Maturana en 2008 a mis en évidence le lien entre taux de testostérone et taux d'endothéline 1 endothéliale, source de dysfonction endothéliale<sup>[181]</sup>.

### c. La contraception :

Les méthodes de contraception réversibles comprennent la contraception hormonale, le dispositif intra-utérins, les dispositifs mécaniques (diaphragme, préservatif). (**Tableau 10**) La ligature de trompe est une méthode de contraception définitive.

La contraception hormonale orale existe depuis les années 1960, et offre aux femmes un moyen simple, réversible et efficace de contraception. Elle est représentée par la contraception orale combinée et la contraception par progestatifs seuls.

Les types de contraception orale disponibles en Algérie sont représentés par les contraceptifs oraux combinés (œstro-progestatif) et les contraceptifs progestatifs seuls.

**La contraception combinée :** La contraception orale combinée œstro-progestative se compose d'un œstrogène (éthinyloestradiol le plus souvent) associé à un progestatif. Cette association permet d'augmenter l'efficacité de la contraception sur l'inhibition de l'ovulation.

Différentes formules existent, différant entre elles selon le type de progestatif utilisé et la dose d'éthinyloestradiol contenue<sup>[182]</sup>.

L'œstrogène de synthèse retrouvé est le plus souvent l'éthinyloestradiol (EE), dont le dosage a été diminué au fil du temps, parallèlement au développement des progestatifs de synthèse. Il est ainsi passé de 50 µg à 30 µg puis à 20 µg et 15 µg. Ceci a été possible grâce à l'arrivée de progestatifs qui ont une forte affinité pour les récepteurs à la progestérone (pour l'efficacité de la contraception) et une faible affinité aux récepteurs aux androgènes, permettant ainsi de réduire la fréquence d'un certain nombre d'effets indésirables.

Selon leur structure chimique, on distingue 2 groupes dans les progestatifs : les estranes (norethistérone) et les gonanes (norgestrel, désogestrel, gestodène, norgestimate).

Quatre générations existent, désignées selon le moment de leur conception et de leur mise sur le marché, à savoir : la noréthistérone (1<sup>ère</sup> génération), lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération), désogestrel, gestodène et norgestimate (3<sup>ème</sup> génération), et le drospirénone. La prise orale de la contraception combinée est quotidienne pendant 21 jours suivie d'un arrêt de 7 jours.

Leur action se situe à la fois au niveau hypothalamo-hypophysaire par une action anti-gonadotrope mais aussi au niveau de l'endomètre et de la glaire cervicale

Elles ont de nombreux effets à la fois hépatiques, mais également métaboliques (lipides, action de l'insuline) et vasculaires.

#### **Les progestatifs :**

Les progestatifs oraux sont utilisés chez les femmes qui allaitent ou chez qui la contraception combinée œstro-progestative est contre-indiquée. Il s'agit des micro-progestatifs qui exercent une action contraceptive essentiellement périphérique et imposent donc une prise quotidienne, à heure fixe, sans période d'arrêt.

A la différence des COC (contraceptifs oraux combinés), ils n'exercent pas d'impact négatif sur le foie (facteurs d'hémostase), ni vasculaire ou métabolique. Les macro-progestatifs ne sont pas indiqués à visée contraceptive. Leur action est également multiple hypothalamo-hypophysaire, au niveau de la glaire cervicale ainsi qu'au niveau de l'endomètre.

#### **Le dispositif intra-utérin :**

Le dispositif intra-utérin (DIU), anciennement appelé stérilet, est un contraceptif inventé en 1928 par Gräfenberg. La durée de contraception possible après installation varie de 5 à 10 ans selon les modèles. Il existe des DIU au cuivre et des DIU hormonaux (progestatifs). Il permet une contraception simple, efficace et fiable.

**Tableau 10:** Méthodes contraceptives réversibles, d'après [183] :

Méthode contraceptive	Type de contraception	Modalité d'administration	Mode d'action	Réversibilité immédiate à l'arrêt
Contraception orale	Combinaison œstro-progestative	Prise quotidienne	- Inhibe l'ovulation - Entraîne l'épaississement du mucus cervical - entraîne une modification endométriale qui empêche la nidation	Oui
	Progestatifs seuls	Prise quotidienne à la même heure	Entraîne un épaississement du mucus cervical	Oui
Dispositif intra-utérin		Permet 5 ans de contraception efficace	Entraîne une modification du mucus cervical	Oui

❖ *La contraception au cours du DT2 :*

Les COC sont contre-indiqués chez la femme diabétique de type 2 car ils entraînent une augmentation de l'insulino-résistance. D'un autre côté, il est important que les grossesses de ces patientes soient planifiées. Une contraception efficace s'avère donc souvent indispensable. Les autres moyens de contraception alors possibles sont les micro-progestatifs, les DIU et enfin une contraception chirurgicale définitive (ligature de trompes) discutée en cas de contre-indication à la grossesse. Parmi les progestatifs utilisables, les dérivés des androgènes ne doivent pas être prescrits. En effet, les progestatifs de synthèse interagissent avec de nombreux récepteurs stéroïdes.

La SFE (Société Française d'Endocrinologie) autorise néanmoins la prescription de COC chez la femme DT2 sous réserve de certaines conditions : âge inférieur à 35 ans, indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> et absence de FDR CV et de complications du diabète (la rétinopathie diabétique simple n'étant pas une contre-indication).

❖ *Contraception et risque cardio-vasculaire :*

Les hormones synthétiques entraînent de nombreux effets métaboliques, notamment des changements lipoprotéiques, des modifications de la réponse de l'insuline au glucose et enfin des facteurs de la coagulation, considérés comme contribuant au RCV. La survenue d'ECV chez les femmes jeunes sous COC sans aucun FDR CV est très rare. Cependant, le risque peut augmenter considérablement avec l'âge  $\geq 35$  ans et/ou la présence d'autres FDR CV tel que le tabagisme, ou l'HTA.

Il semble exister une relation dose dépendante avec l'ethynil estradiol contenu. En effet, le risque est non significatif pour les utilisatrices de COC à faibles doses d'EE (20 $\mu$ g) comparativement aux femmes utilisant une COC avec des dosages d'EE plus élevés.

En comparaison avec les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs, le risque d'IDM 2.48 fois plus élevé chez les femmes utilisatrices de COC (IC 95% : 1.91 – 3.22), réversible avec l'arrêt de la COC<sup>[184]</sup>. Par ailleurs, le risque augmente considérablement lorsqu'un FDR CV tel que le tabagisme, l'HTA et l'hypercholestérolémie est associé<sup>[184]</sup>.

Ainsi le risque de survenue d'un IDM passe de 2.5 chez les femmes non fumeuses sous COC à 20 lorsqu'elles sont tabagiques<sup>[185]</sup>. L'étude de l'OMS réalisée en 1997 retrouve également une augmentation considérable du risque d'IDM chez les femmes utilisatrices dans les différentes régions du monde. Les facteurs contribuant à l'excès de risque sont principalement le tabac et l'HTA.

Les femmes utilisatrices hypertendues ont un risque d'IDM 12 fois plus élevé que les femmes hypertendues non utilisatrices de COC<sup>[186]</sup>. De manière intéressante, l'étude de Lewis publiée en 1997 retrouve une différence de risque d'IDM entre les générations de COC utilisée. Le risque d'IDM pour l'usage des COC de 3<sup>ème</sup> génération n'est pas statistiquement significatif, contrairement à la COC de 2<sup>ème</sup> de génération<sup>[187]</sup>.

❖ AVC ischémique :

Lors de l'utilisation d'une COC, le risque d'AVC ischémique chez les femmes jeunes de moins de 35 ans sans FDR CV est estimé à 1.5.

Le risque est globalement identique en comparant les différentes générations de COC (2ème et 3ème génération). Il est néanmoins plus élevé en cas de prise de contraceptifs dont le dosage en éthinyliestradiol est élevé  $\geq 50 \mu\text{g}$ . Le risque augmente également chez les femmes tabagiques, estimé à 5, alors qu'il est de 2.5 chez les non fumeuses.

❖ AVC hémorragique :

Le risque d'AVC hémorragique ne semble pas être augmenté chez les patientes âgées de moins de 35 ans qui ne présentent pas de FDR CV (diabète, HTA, tabagisme)<sup>[188]</sup>. Le risque augmente cependant chez les femmes âgées de plus de 35 ans, tabagiques ou hypertendues en comparaison aux femmes non utilisatrices de COC. Le tabac et l'HTA sont par ailleurs des FDR CV connus, indépendants. Leur effet sur le risque CV augmente lorsqu'associés à une prise de COC.

#### d. La dépression :

Selon l'OMS, la dépression est un trouble mental courant, caractérisé par de la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration. Elle fait partie des troubles de l'humeur. La survenue d'une dépression dépend de facteurs à la fois biologiques, psycho-sociaux et génétiques.

Le risque de présenter une dépression augmente en présence de certaines pathologies chroniques telles que l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde ou le diabète<sup>[189]</sup>. La santé mentale et la santé physique étant interdépendantes, les troubles dépressifs entraînent de nombreux effets délétères sur l'évolution de maladies somatiques.

Il existe plusieurs classifications des états dépressifs. Parmi elles, la Classification de l'Association américaine de psychiatrie : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM IV-TR).

Elle distingue les troubles unipolaires dans lesquels on retrouve le trouble dépressif majeur, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié et les troubles de l'adaptation avec humeur dépressive ; les troubles bipolaires et les formes cliniques expérimentales.

Le trouble dépressif majeur désigne un état répondant aux critères diagnostiques DSM-IV, et ne donne pas d'indication sur la sévérité du trouble.

Il s'agit de la présence depuis au moins 2 semaines de :

- Un changement par rapport au fonctionnement antérieur du patient et une souffrance significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres registres importants ;
- L'absence de cause telle qu'une affection médicale, la prise d'une substance ou un deuil.

La présence de cinq critères parmi les neuf critères suivants, dont l'un doit être, soit une humeur dépressive, soit une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir :

- Humeur dépressive ;
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir ;
- Perte ou gain de poids significatif ;
- Insomnie ou hypersomnie ;
- Agitation ou ralentissement psychomoteur ;
- Fatigue ou perte d'énergie ;
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ;
- Diminution de la capacité à penser ou à se concentrer.
- Pensée récurrente de mort.

L'évaluation de la sévérité de la dépression peut être réalisée à l'aide d'une échelle psychométrique. Parmi elles, on peut citer :

- L'échelle de dépression de Hamilton (HDRS)
- L'échelle de Beck (Beck Depression Inventory) dont la version originale comprend 21 items. Une version abrégée de 13 items existe. Le Beck Depression Inventory est une échelle dont la sensibilité est de 92 % et la spécificité de 77 %. Son utilisation a été validée pour le diagnostic des syndromes dépressifs, notamment majeurs, chez les patients diabétiques<sup>[190]</sup>. Le score peut aller de 0 à 61 ; le seuil retenu pour la dépression varie entre 14 et 17.

La dépression est un problème majeur de santé publique. Elle touche 5.8% des hommes et 9.5% des femmes<sup>[191]</sup>. Classée au 3<sup>ème</sup> rang des maladies invalidantes, elle est par ailleurs souvent méconnue. Le premier épisode peut survenir à tout âge, mais 2 pics de survenue sont décrits, chez l'adulte jeune et chez le sujet âgé entre 50 et 60 ans

Une revue de littérature estime la prévalence de la dépression au cours du DT2 dans les pays en voie de développement, dans différents continents entre 15.2% et 59.5%<sup>[192]</sup>.

❖ *Liens entre dépression et DT2 :*

La prévalence de la dépression chez les diabétiques de type 2 se situe entre 25 à 30%. La méta-analyse de Ali et al. révèle également qu'en comparaison aux non diabétiques, la dépression est plus fréquente. (17.6% vs. 9.8%, OR 1.6 (IC à 95% : 1.2 — 2.0)<sup>[193]</sup>.

La relation entre dépression et DT2 est bidirectionnelle. D'une part, la dépression est un facteur de risque de survenue d'un DT2. Le risque est ainsi augmenté de 60 à 65% comme démontré lors de l'étude de Campayo et al., réalisée chez des adultes de 55 ans et plus (HR 1.65, (IC à 95% : 1.02 — 2.66),  $p = 0.04$ )<sup>[194]</sup> et de la méta-analyse de Mezuk, en 2008<sup>[195]</sup>.

D'autre part, le diabète de type 2 semble prédisposer à la survenue d'une dépression. L'étude de Golden a permis d'établir une association du DT2 avec la dépression OR 1.54 (IC à 95% : 1.13 – 2.09), alors que l'OR n'était que de 0.79 (IC à 95% : 0.63 – 0.99) pour les patients ayant une intolérance au glucose et de 0.75 (IC à 95% : 0.44 – 1.27) pour les diabétiques de type 2 méconnus<sup>[196]</sup>. Le risque de dépression au cours du DT2 est double par rapport aux non diabétiques. Elle constituerait un facteur de déséquilibre du diabète, mais aussi précipitant la survenue de complications micro-vasculaires et macro-vasculaires. D'autres facteurs ont été incriminés dans la survenue de syndromes dépressifs, notamment sociaux, environnementaux ainsi qu'une prédisposition génétique. Un bas niveau d'instruction y est également plus fréquemment retrouvé.

❖ *Dépression et risque cardio-vasculaire au cours du DT2 :*

La coexistence du diabète et de la dépression est synergique, responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité des patients en comparaison avec les patients présentant uniquement une des 2 situations

L'explication physiopathologique serait qu'au cours de la dépression, il se produirait une activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien responsable d'une altération du transport du glucose par augmentation de la cortisolémie et une stimulation du système nerveux sympathique. Ceci serait responsable d'une augmentation de l'insulino-résistance par libération de catécholamines.

Diabète de type 2 et dépression partagent des mécanismes physiopathologiques similaires. En effet, un état d'insulino-résistance est mis en évidence au cours des états dépressifs majeurs ainsi que des anomalies du transport du glucose

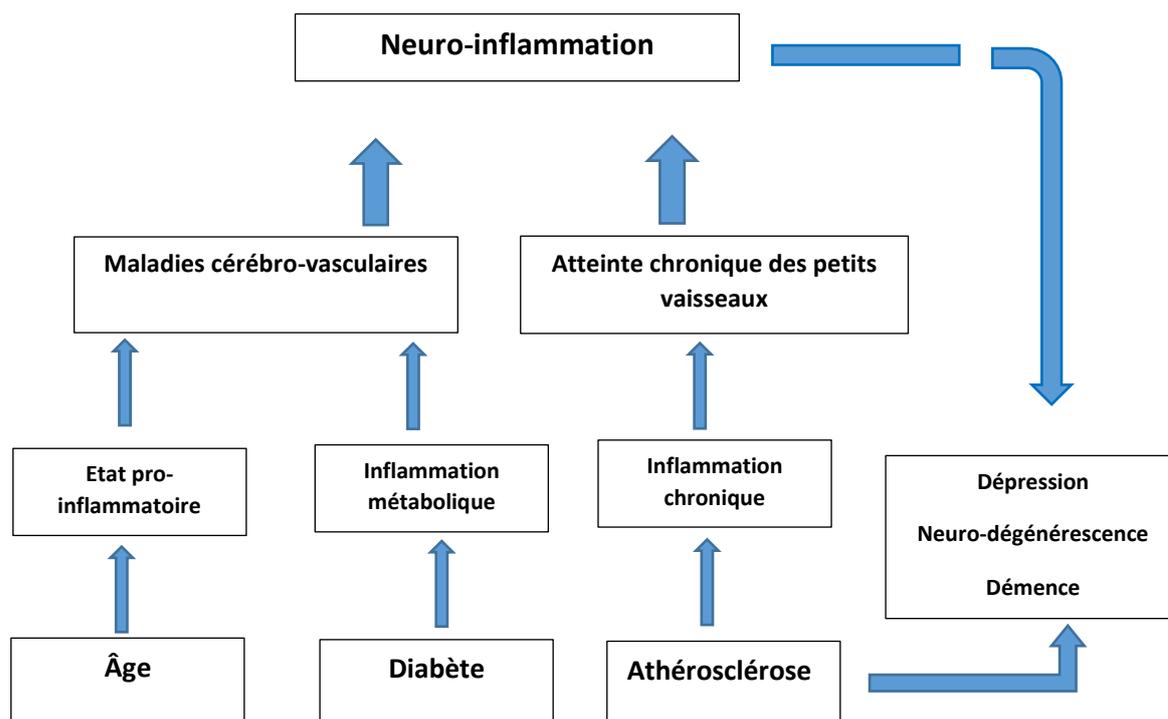
Mc Intyre propose dans une revue de littérature la dénomination de syndrome métabolique de type II pour désigner le processus pathologique des états dépressifs, telles les ressemblances physiopathologiques sont troublantes<sup>[197]</sup>.

Une revue de littérature revient sur les mécanismes induisant un état pro-inflammatoire au niveau du SNC, et participant au développement de syndromes dépressifs. L'âge, le diabète et les comorbidités participent à un état pro-inflammatoire, notamment au niveau cérébral, conduisant à des états dépressifs<sup>[198]</sup>. **(Figure 3)**

Ces mécanismes participeraient donc à une perturbation du métabolisme glucidique et à un mauvais contrôle glycémique chez les patients diabétiques.

Une autre hypothèse émise impliquerait une activation du système immunitaire responsable d'un processus inflammatoire chronique, dont les effets s'exerceraient également au niveau vasculaire.

Inversement, le traitement de la dépression contribue à l'amélioration de l'équilibre glycémique des patients. La dépression s'associe également significativement aux complications du diabète, micro-vasculaires et macro-vasculaires, notamment d'IDM et d'AVC.



**Figure 3 :** Neuro-inflammation et comorbidités au cours des affections du système nerveux central. Schéma adapté de. <sup>[198]</sup>

L'étude Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) a mis en évidence une association indépendante de la dépression avec le cumul de FDR CV tels que l'obésité, l'HTA et le tabagisme<sup>[199]</sup>.

Les scores fonctionnels sont également les moins bons lorsque les patients sont à la fois diabétiques et dépressifs. Leur risque d'incapacité fonctionnelle est 7.15 fois (IC à 95% : 4.53 - 11.28) fois plus importante que lorsque le patient n'est ni diabétique ni dépressif. Le risque est 3 fois plus élevé pour les patients ayant une dépression majeure et 2.42 fois plus élevé lorsqu'il s'agit de patients diabétiques non dépressifs<sup>[200]</sup>.

Au sein de la population diabétique de type 2, les femmes semblent particulièrement exposées à la dépression. Elle est 2 fois plus fréquente que chez leurs homologues masculins<sup>[201]</sup>.

#### e. Hypothyroïdie infra-clinique :

##### ❖ *Rappel de physiologie :*

##### **Les hormones thyroïdiennes :**

Ce sont des iodo-thyronines, produites par les follicules thyroïdiens. Il s'agit de la T4, directement produite par la thyroïde et de la T3 dont 80% provient de la dé-iodation de la T4 au niveau hépatique, rénal, musculaire et cérébral. Les hormones thyroïdiennes circulent dans le sang, liées à des protéines de transport : l'albumine, la Thyroïd Binding Globulin (TBG) et la transthyrétine. Les fractions libres de la T4 et de la T3, formes actives, n'en représentent que 0.03 et 0.3% respectivement.

##### **L'axe hypothalamo-hypophysaire :**

La TRH hypothalamique stimule la production de TSH (thyroestimuline hypophysaire). Cette dernière stimule la synthèse thyroïdienne des hormones circulantes périphériques T3 et T4. La TRH et la TSH sont très sensibles à l'action des hormones thyroïdiennes qui exercent sur elles un effet de rétrocontrôle négatif.

La T4 est un bon reflet de la production hormonale thyroïdienne. La fraction libre constituant la forme active de l'hormone, est préférentiellement dosée. La TSH est extrêmement sensible au rétrocontrôle exercé par les hormones thyroïdiennes. Elle diminue lorsque le taux de T4 libre augmente, et augmente lorsque la T4 libre diminue, alors même qu'elle reste dans les limites des valeurs normales du dosage<sup>[2021]</sup>.

##### ❖ *Diagnostic :*

L'hypothyroïdie infra-clinique (HIC) est définie par un taux élevé de TSHus avec un taux d'hormones thyroïdiennes périphériques (T4) normal associé à l'absence ou peu de manifestations cliniques. C'est une situation fréquente, dont la prévalence mondiale est estimée entre 4 et 20%. **(Tableau 11)**

Le diagnostic est retenu après avoir éliminé une pathologie aigue ayant pu influencer le taux de TSH, de même que l'interrogatoire doit rechercher la prise de médicaments au long cours, susceptible d'influencer les dosages hormonaux (exemple : l'amiodarone, le métoprolol ou le dompéridone).

**Tableau 11:** Définitions de l'euthyroïdie et de l'hypothyroïdie infra-clinique.

	Taux de la TSH us	Taux de la FT4
<b>Euthyroïdie</b>	<b>0.2 – 5.0 mUI/l</b>	<b>9 – 22 pmol/l</b>
<b>Hypothyroïdie infra-clinique</b>	<b>&lt; 5.0 mUI/l</b>	<b>9 – 22 pmol/l</b>
<b>Grade I</b>	<b>5.0 – 10.0 mUI/l</b>	<b>9 – 22 pmol/l</b>
<b>Grade II</b>	<b>10.0 mUI/l</b>	<b>9 – 22 pmol/l</b>

Fréquemment sous-diagnostiquée, l'hypothyroïdie infra-clinique semble même plus fréquente que l'hypothyroïdie clinique (5.6% vs 1.8% pour l'hypothyroïdie avérée)<sup>[203]</sup>. Pour certains auteurs, elle serait une étape initiale au passage à l'hypothyroïdie clinique. Ainsi, chaque année, 2% à 5% des patients présentant une HIC évoluent vers l'hypothyroïdie avérée, ceci étant notamment influencé par la présence ou non d'Ac antithyroperoxydase<sup>[204]</sup>. Le risque est 38 fois plus élevé lorsque ces derniers sont présents. La prévalence est 2.7 fois plus élevée chez la femme, et augmente avec l'âge.

Les étiologies des HIC peuvent être divisées en 2 groupes <sup>[205]</sup>:

- Les HIC endogènes intéressent des sujets n'ayant jamais reçu de traitements thyroïdiens. L'étiologie la plus fréquente reste les causes auto-immunes, en particulier la thyroïdite d'Hashimoto, et pour lesquelles on retrouve une positivité des Ac anti-thyropéroxydases.
- Les HIC exogènes comprenant les sujets ayant déjà été traités pour une pathologie thyroïdienne, une radiothérapie de la région cervicale ou intervention chirurgicale thyroïdienne.

La définition de l'HIC est essentiellement biologique et insiste peu sur la présence possible de manifestations cliniques, susceptibles d'altérer considérablement la qualité de vie des patients.

Il s'agit de peau sèche, de frilosité, constipation, mais aussi des troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à des états dépressifs ainsi que des troubles cognitifs, en particulier de la mémoire. Le traitement par lévothyroxine améliore ces symptômes, comme démontré dans plusieurs essais cliniques.

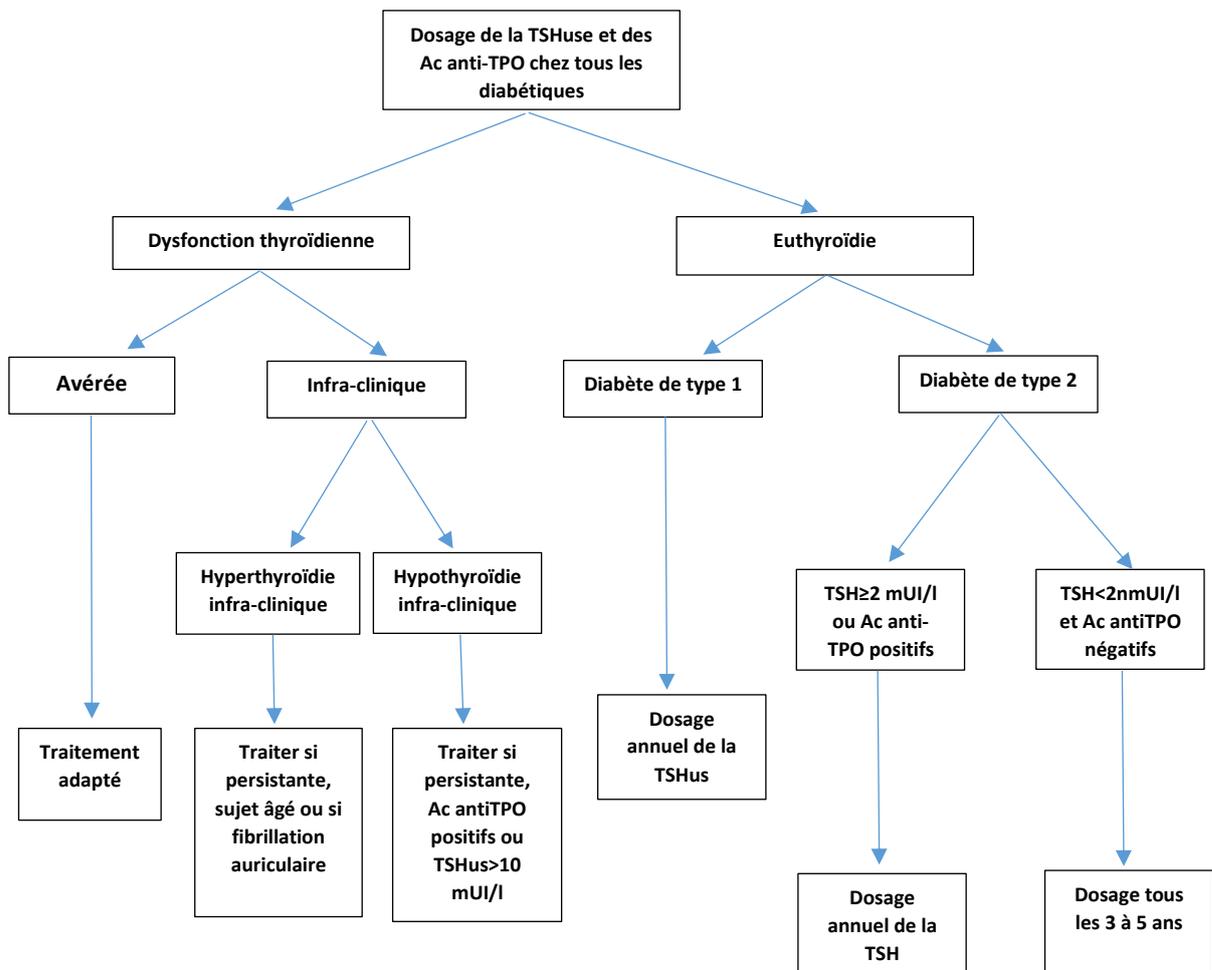
❖ *Hypothyroïdie infra-clinique et diabète de type 2 :*

Au cours du diabète sucré, la fréquence des dysthyroïdies infra-cliniques (regroupant les hyper et hypothyroïdie infra-clinique) ne semble pas différente entre les 2 populations diabétiques type 1 et type 2 (11%). La prévalence globale de l'HIC au cours du DT2 sans dysthyroïdie connue serait de 9.9% (8.1 – 11.6)<sup>[206]</sup>.

Certains facteurs dont le sexe féminin, l'âge et la présence d'Ac antithyroïdiens sont associés au risque de survenue d'une dysthyroïdie<sup>[203]</sup>.

Toutefois, les recommandations de dépistage au cours du diabète de type 2 ne sont pas claires. Un algorithme a été proposé pour le dépistage et la surveillance de la TSH<sup>[207]</sup>.

(Figure 4)



\*Ac anti-TPO : Ac anti-thyropéroxydase. En cas de résultat anormal de la TSH, un dosage de la FT4 doit être réalisé.

**Figure 4 :** Algorithme proposé pour le dépistage et le suivi des dysfonctions thyroïdiennes chez les patients diabétiques. Adapté de<sup>[208]</sup>

❖ *Les effets métaboliques de l'hypothyroïdie infra-clinique :*

▪ **Effets cardiaques :**

Au cours de l'HIC, il existe une baisse de la pré-charge et de la post-charge ainsi qu'une altération de la fonction systolique et de la relaxation diastolique, une augmentation de la masse cardiaque par rapport aux sujets en euthyroïdie, réversible également sous traitement par lévothyroxine. Ces anomalies sont en partie expliquées par l'effet des hormones thyroïdiennes sur le transport calciques ATP dépendant du réticulum sarcoplasmique.

Par ailleurs, un lien entre HIC et insuffisance cardiaque a été signalé dans 2 études prospectives menées chez des sujets âgés. Les 2 études concluent à un risque significativement augmenté d'insuffisance cardiaque, pour les taux de TSHus  $\geq 10$  mUI/l. Les résultats sont divergents pour les taux de TSH compris entre 7 et 9.9 mUI/l [\[209, 210\]](#).

▪ **Effets vasculaires :**

Des troubles de la motricité vasculaire avec des anomalies de la relaxation des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, une augmentation des résistances vasculaires et de la rigidité artérielle sont également retrouvées au cours de l'HIC. La fonction endothéliale y est également altérée [\[211\]](#).

▪ **Modifications lipidiques :**

L'hypothyroïdie est reconnue comme cause de dyslipidémie. L'HIC s'associe également à des modifications du profil lipidique, avec une augmentation du taux de cholestérol total mais aussi du LDL cholestérol, réversibles sous traitement par lévothyroxine [\[212\]](#).

❖ *Le traitement de l'hypothyroïdie infra-clinique :*

L'indication d'un traitement de l'HIC est toujours controversée. En effet, l'évolution clinique est très lente vers l'hypothyroïdie clinique, et le traitement par lévothyroxine non dénué d'effets lorsque non ajusté, en particulier du fait du risque d'hyperthyroïdie, y compris dans sa forme infra-clinique. Son utilité semble pourtant importante dans certaines situations identifiées, en l'absence de contre-indication ou de co-morbidités sévères. Il serait particulièrement intéressant chez les patients dont le taux de TSH est modérément élevé avec présence d'Ac anti-thyroïdiens, ainsi que ceux dont le taux de TSH est  $\geq 10$  mUI/l<sup>[205]</sup>. Le traitement de l'HIC par lévothyroxine préviendrait l'évolution vers une hypothyroïdie clinique, corrigerait aussi les anomalies lipidiques et améliorerait le profil de risque cardio-vasculaire des patients<sup>[205]</sup>.



## **PARTIE 2 : METHODOLOGIE**



## Protocole de l'étude

Notre étude est une étude analytique, de type cas-témoins, réalisée chez des femmes diabétiques de type 2 avec et sans ECV. Elle se fixe les objectifs suivants :

### 1. Objectifs :

#### 1.1. Objectifs principaux :

1. Mesurer les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques dans la population d'étude.
2. Identifier le rôle d'autres facteurs incriminés éventuels dans la survenue d'évènements cardiovasculaires dans la population d'étude.

#### 1.2. Objectifs secondaires :

1. Décrire les caractéristiques clinico-épidémiologiques de la population d'étude.
2. Elaborer un modèle de risque cardio-vasculaire évaluant le risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires dans notre population.

### 2. Patientes et méthodes :

#### 2.1. Type d'étude :

Notre étude est une étude observationnelle, analytique, de type cas-témoins où les cas sont représentés par des patientes diabétiques de type 2 ayant eu un ECV et les témoins sont des femmes diabétiques de type 2 sans antécédent d'ECV.

#### 2.2. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur une période de 18 mois, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 30 juin 2015.

### 2.3. Population d'étude :

Ce sont des femmes diabétiques de type 2 de 30 ans et plus ont été recrutées en multicentrique dans des structures de santé à Oran (1 cas pour 2 témoins).

#### Critères d'éligibilité :

##### 1. Définition d'une patiente « cas » :

Les cas sont les femmes diabétiques de type 2 ayant un antécédent d'évènement cardio-vasculaire, âgées de 30 ans et plus.

Les évènements cardio-vasculaires comprennent les syndromes coronariens aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST documentés, des séquelles ECG de nécrose myocardique (IDM passé inaperçu), angor ou geste de revascularisation ; les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, hémorragiques constitués documentés et/ou les accidents ischémiques transitoires, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

- Critères d'inclusion :
  - Femmes diabétiques de type 2.
  - Âge de 30 ans et plus ayant un antécédent d'ECV de diagnostic récent (1 à 3 mois).
- Critères de non inclusion :
  - Les femmes ayant un diabète gestationnel nouvellement diagnostiqué.
  - La coexistence d'une comorbidité à type de néoplasie.

##### 2. Définition d'une patiente « témoin » :

Les témoins sont issus de la même population de recrutement de cas mais sans antécédent d'évènement cardiovasculaire, de même âge.

- Critères d'inclusion (témoins) :
  - Femmes diabétiques de type 2.
  - Âge de 30 ans et plus sans évènement cardio-vasculaire.
- Critères de non inclusion (témoins) :
  - Les femmes ayant un diabète gestationnel nouvellement diagnostiqué.
  - La coexistence d'une comorbidité à type de néoplasie.

Le recrutement des cas s'est fait sur la base d'un diagnostic récent d'ECV (1-3mois) [cas incidents], si symptomatique, ou fortuit à l'occasion de l'enquête (anomalie de l'examen clinique confirmée par un examen complémentaire ou à l'ECG (infarctus silencieux), afin de réduire la possibilité de biais dans l'étude.

### 3. Déroulement de l'enquête :

#### 3.1. Recrutement:

Le recrutement a été réalisé au niveau de structures hospitalières et de proximité à Oran, auprès de patientes DT2, en ambulatoire, dans les consultations de diabétologie du CHU d'Oran, de cardiologie de la clinique cardio-vasculaire Kara et de cardiologie et diabétologie de l'établissement de santé de proximité Hai Chouhada à Oran.

Les patientes cas correspondent à des patientes diabétiques de type 2 âgées de 30 ans et plus ayant un antécédent récent d'ECV (1 à 3 mois), les patientes témoins sont des patientes diabétiques de type 2 âgées de 30 ans et plus sans antécédent d'ECV.

Les cas et les témoins ont été inclus entre janvier 2014 et juin 2015. Au total, 714 patientes ont été incluses dans l'étude comprenant 237 cas et 477 témoins, soit un cas pour 2 témoins.

Les patientes ont été incluses dans notre étude, après obtention de leur consentement oral.

#### 3.2. Données recueillies:

Les données ont été recueillies en prospectif, au moyen d'une fiche de recueil (**Annexe 1**), énumérées ci-dessous :

##### 1) Données sociodémographiques :

- Age avec date de naissance.
- Situation familiale.
- Situation professionnelle.

2) Données anthropométriques : Poids (en Kg) et taille (en m), pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), tour de taille (en cm).

**3) Données concernant le diabète :**

- Durée du diabète depuis la découverte.
- Traitements du diabète actuels et anciens.
- Glycémie à jeun, HbA1c
- Bilan des complications microvasculaires comportant :
  - Un examen du fond d'œil
  - Une microalbuminurie des 24h/protéinurie des 24h
  - Recherche clinique d'une neuropathie périphérique (à l'aide du questionnaire DN4 (**Annexe 2**) et test au monofilament).

**4) Facteurs cardiovasculaires classiques :**

- Âge
- Tabagisme actif, passif ou absent.
- Antécédents familiaux d'évènement cardio-vasculaire précoce ou un accident vasculaire cérébral survenu avant l'âge de 45 ans.
  - Infarctus du myocarde ou mort subite chez un parent de premier degré de sexe masculin avant l'âge de 55 ans.
  - Infarctus du myocarde ou mort subite chez un parent de premier degré de sexe féminin avant l'âge de 65 ans.
- HTA et types de traitements.
- Dyslipidémie (bilan lipidique comportant le dosage du cholestérol total, les fractions HDL cholestérol et LDL cholestérol et les triglycérides), traitement en cours.
- Sédentarité.

**5) Autres facteurs :**

- Antécédent personnel de maladie inflammatoire.
- Ménopause, et âge à la ménopause.
- Contraception hormonale : type de contraception, durée de la contraception.
- Syndromes dépressifs : ils ont été recherchés et évalués par l'utilisation de l'échelle de dépression (Beck Depression Inventory (**Annexe 3**)).
- Hypothyroïdie infra-clinique par le dosage de la TSHus et la fraction FT4.

**6) Données spécifiques au cas : la présence d'un évènement cardio-vasculaire :**

Le statut des patientes avec ou sans évènement cardio-vasculaire a été déterminé sur la présence ou non d'un antécédent récent de syndrome coronaire aigu, d'angor stable, d'accident cérébral constitué ou transitoire, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

**3.3. Modalités de recueil:**

**a. Recueil clinique :**

Une ou plusieurs interviews et un examen physique ont été conduits chez chacune des patientes permettant le recueil de différentes données :

**1) Présence ou non d'un antécédent récent d'évènement cardio-vasculaire :**

Type d'ECV, date de survenue, résultats d'examens morphologiques et fonctionnels (ECG, test d'ischémie, résultats de coronarographie, scanner cérébral, échodoppler des membres inférieurs).

**2) Des paramètres anthropométriques**

- **Mesure du poids** en kilogrammes, à l'aide d'un pèse-personne électronique étalonné : les patientes étaient déchaussées, habillées légèrement lors de la mesure.
- **Mesure de la taille** : avec utilisation d'une toise, patiente déchaussée, debout.
- **Mesure du périmètre abdominal** à l'aide d'un ruban-mètre conventionnel : La mesure considérée était réalisée sur une patiente en position debout, en fin d'une expiration, à mi-distance entre les dernières côtes et l'ombilic.

**3) Mesure de la pression artérielle :**

Elle était réalisée à l'aide d'un sphygmomanomètre anéroïde. Les mesures étaient réalisées chez des patientes en position couchée ou assise, après un repos de quelques minutes (5 à 10 minutes).

Toute patiente, non connue hypertendue, ayant une moyenne tensionnelle des 2 mesures effectuées d'un même côté,  $\geq 140$  mm Hg pour la pression artérielle systolique et/ou 90 mm Hg pour la pression artérielle diastolique était invitée à revenir en consultation 2 semaines plus tard afin de vérifier l'existence d'une hypertension permanente méconnue.

#### **4) Examen vasculaire complet :**

Une claudication intermittente ou la notion de douleurs atypiques à la marche était recherchée à l'anamnèse. Un examen des pouls était systématiquement réalisé avec recherche des pouls fémoraux, poplités, tibiaux postérieurs et pédieux.

La constatation d'une anomalie à l'examen vasculaire, telle que :

- Peau fine, dépilation, membre froid, ou la présence de troubles trophiques ;
- Notion de claudication intermittente ou de douleurs atypiques à la marche ;
- Abolition d'un ou de plusieurs pouls ;
- Perception asymétrique des pouls aux membres inférieurs ;

conduisait à la demande d'un écho-doppler vasculaire des membres inférieurs afin d'attester ou non de la présence d'une AOMI.

L'auscultation des troncs supra-aortiques était également réalisée. La présence d'un souffle à l'auscultation des troncs supra-aortique conduisait également à la demande d'un écho-doppler des troncs supra-aortiques.

#### **5) Examen neurologique :**

Il comprenait une évaluation du score DN4 ainsi qu'un examen systématique au monofilament.

#### **6) Test psychologique :**

Un entretien confidentiel a été réalisé chez toutes les patientes de l'étude, après accord préalable. L'entretien, d'une durée de 20 à 30 minutes, consistait à dépister et diagnostiquer la présence ou non d'un syndrome dépressif à l'aide de l'échelle de Beck (Beck Depression Inventory). Deux psychologues exerçant au sein du service de Médecine Interne du CHU d'Oran ont participé à la réalisation de ces entretiens.

#### b. Recueil des données paracliniques :

Un bilan biologique était systématiquement demandé en l'absence de données récentes dans le dossier médical de la patiente. Il comprenait :

- Glycémie à jeun;
- HbA1c ;
- Bilan lipidique : Cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides et calcul du LDL cholestérol (formule de Friedwald) ;
- Dosage de la micro-albuminurie des 24h (inférieure à 12 mois) ;
- TSHus et FT4 (inférieure à 12 mois).

Les données d'interprétation du dernier ECG de repos (datant de moins de 3 mois). Un nouvel ECG était réalisé, le cas échéant et interprété.

#### 4. Critères de définition utilisés:

##### 4.1. Pour la caractérisation des patientes ayant eu un ECV:

Le statut des patientes avec ou sans ECV a été déterminé sur la présence ou non d'un angor stable, d'un antécédent de SCA, d'AIT/AVC ou la présence d'une AOMI.

Les définitions ci-dessous ont été utilisées pour classer les patientes de notre étude.

##### Evènements coronariens :

- **SCA avec ou sans sus-élévation du segment ST**, après un délai de 30 jours à 3 mois, documenté, ou découverte de lésions de nécrose d'IDM silencieux à l'ECG.
- **Angor :**

L'angor traduisant l'ischémie cardiaque, de diagnostic clinique, a une traduction souvent atypique chez la femme DT2. De ce fait, afin de minimiser le risque de mauvaise classification des patientes, et par souci diagnostique, un test d'ischémie était demandé devant toute douleur thoracique rapportée à l'anamnèse de la patiente, dont l'ECG de repos était normal.

Il s'agissait alors soit d'une épreuve d'effort ou d'une échocardiographie de stress à la dobutamine. Les patientes étaient classées comme étant des « cas » si le test d'ischémie non invasif réalisé révélait une ischémie, ou « témoin » en cas de normalité de l'examen.

- Accident Ischémique Transitoire / Accident Vasculaire Cérébral :

Accident neuro-vasculaire aigu documenté avec ou sans lésion cérébrale ischémique ou hémorragique (Scanner cérébral, IRM cérébrale).

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs attestée par un écho-doppler artériel des membres inférieurs : présence d'au moins une lésion sténosante sur l'arbre artériel des membres inférieurs avec amortissement des flux en aval. Nous n'avons pas utilisé l'IPS pour le diagnostic en raison de son indisponibilité.

#### 4.2. Pour le diabète:

- Ancienneté du diabète : en années depuis la découverte.
- Equilibre glycémique : HbA1c sur les 3 derniers mois, glycémie à jeun.

Chez les patients ayant eu un ECV, la valeur de l'HbA1c avant ou au moment de la survenue de l'ECV était considérée.

#### 4.3. Pour la définition des facteurs de risque étudiés:

- Âge des patientes** : Il était calculé à partir de la date de naissance des patientes.
- HTA** : Il s'agissait de patientes répondant à la définition de l'HTA selon l'OMS, c'est-à-dire avec une HTA permanente (PA systolique  $\geq 140$  mm Hg et/ou PA diastolique  $\geq 90$  mm Hg), ou de patientes prenant un ou plusieurs antihypertenseurs.
- Dyslipidémie** : Cette information était recueillie à l'anamnèse, de même que la prise ou non d'un traitement hypolipémiant.

Un bilan lipidique permettant de préciser les taux des fractions lipidiques, avec respect des conditions de prélèvements<sup>[3, 99]</sup>, était réalisé avec pour interprétation les objectifs lipidiques, à savoir:

- Cholestérol total < 1.80 g/l ;
- HDL cholestérol > 0.50 g/l ;
- LDL < 1.00 g/l (calculé selon la formule de Friedwald lorsque les TG sont < 4.00 g/l;
- TG < 1.50 g/l.

Chez les patients avec un antécédent d'ECV, le bilan lipidique réalisé avant l'évènement était pris en considération, de même que la notion de prise ou non d'un hypolipémiant.

**d. Antécédents familiaux d'ECV précoces :**

Ils étaient recherchés lors de l'anamnèse :

- Un antécédent d'infarctus du myocarde chez le père avant l'âge de 55 ans ou chez un parent de premier degré de sexe masculin, ou
- Un antécédent d'infarctus du myocarde chez la mère avant l'âge de 65 ans ou chez un parent de premier degré de sexe féminin.

**e. Tabagisme:**

- Actif/Passif

Le tabagisme passif est défini comme l'exposition au tabagisme d'une autre personne à domicile ou au travail pendant une durée d'au moins 15 minutes par jour, 1 jour par semaine pendant au moins 2 ans durant les 10 dernières années.

Chaque patiente était questionnée à propos de son exposition au tabagisme passif au domicile, de sa fréquence/ semaine et du temps moyen d'exposition.

- Absent.

**f. Sédentarité :**

Elle était recherchée à l'anamnèse, définie par moins de 30 minutes d'activité physique (équivalent de marche) par jour.

g. **Obésité** : L'indice de masse corporelle (IMC en  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) était calculé en divisant le poids (en kg) par le carré de la taille (en mètre).

En fonction du résultat obtenu, on classait les patientes selon les 3 catégories suivantes:

- IMC considéré comme normal lorsqu'il était compris entre 18.5 et 24.9  $\text{kg}/\text{m}^2$  ;
- Surpoids lorsque l'IMC était compris entre 25 et 29.9  $\text{kg}/\text{m}^2$  ;
- Obésité lorsque l'IMC  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

h. **Obésité abdominale** :

Le tour de taille était mesuré chez toutes les patientes. L'obésité abdominale était considérée selon 2 définitions : celle du NCEP-ATP III et celle de l'IDF.

i. **Albuminurie des 24 heures** :

La micro-albuminurie datant de moins d'une année figurant sur le dossier, en l'absence d'infection urinaire était considérée. Un nouveau dosage était demandé en cas d'absence de donnée sur le dossier médical.

L'albuminurie était considérée comme normale ou absente lorsque le dosage était inférieur à 30  $\text{mg}/24\text{h}$  (normo-albuminurie). Il s'agissait de micro-albuminurie lorsque le dosage était compris entre 30 et 299  $\text{mg}/\text{l}$  et de macro-albuminurie lorsque le dosage était d'au moins 300  $\text{mg}/24\text{h}$ .

#### 4.4. Pour les facteurs associés considérés :

a. **Antécédent de maladie inflammatoire** :

Tous les antécédents médicaux de la patiente étaient recueillis, notamment les maladies chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, les connectivites telles que le lupus, le psoriasis et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### **b. Ménopause et âge de la ménopause :**

Dans notre étude, étaient considérées comme ménopausées les femmes ayant eu un arrêt de menstruation d'au moins 1 an, qui n'ont reçu aucun traitement hormonal substitutif, précédée d'une phase de périménopause et accompagnée de bouffées vasomotrices.

En cas de ménopause, l'âge de la patiente au moment de l'arrêt des menstruations a également été précisé. La ménopause était considérée comme :

- Précoce avant l'âge de 45 ans (< 45 ans)
- Normale après l'âge de 45 ans ( $\geq$  45 ans)

### **c. Contraception :**

Le mode de contraception présent ou ancien des patientes était recueilli à l'anamnèse, ainsi que la durée de la contraception utilisée. Il s'agissait de :

- Contraception hormonale oestro-progestative orale ;
- Contraception hormonale progestative orale ;
- Dispositif intra-utérin ;
- Méthode définitive : ligature de trompe, hystérectomie pour autre raison;
- Aucune contraception.

### **d. Dépression :**

Un entretien de 20 à 30 minutes avec un psychologue était proposé à toutes les patientes afin de détecter la présence d'un syndrome dépressif. Le Beck Depression Inventory, validé pour le dépistage de la dépression y compris dans la population diabétique était utilisé. Le score peut aller de 0 à 61. Le seuil choisi pour retenir le diagnostic de dépression était de 17.

### **e. Hypothyroïdie infra-clinique :**

Elle a une définition biologique. On considère une hypothyroïdie infra-clinique (HIC) lorsque la TSHus est supérieure à 4.50 mUI/l et inférieure à 20 mUI/l avec un taux de FT4 dans les limites normales (entre 11 et 25 pmol/l ou 0.9 à 1.9 ng/dl).

## 5. Techniques d'exploitation des résultats :

### 5.1. Nombre de sujets nécessaires :

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué, en fonction du risque d'erreur alpha (5%) et béta (20%), un Odd Ratio attendu (OR) de 2, selon une proportion de 1 cas pour 2 témoins avec un risque d'exposition des témoins estimé à 10%.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé à priori à l'aide de la formule correspondant aux études de type cas-témoins :

$$n = \frac{[(p * q) * \{1 + (1/c)\} * (\epsilon_{\alpha} + \epsilon_{2\beta})^2]}{(P_0 - P_1)^2}$$

où

- n correspond au nombre de cas.
- p correspond à la proportion d'individus exposés dans l'ensemble de l'échantillon (malades et témoins), qui peut se calculer selon la formule suivante :

$$p = [p_1 + (c * p_0)] / (1 + c) \text{ et } q = 1 - p$$

- c correspond au nombre de témoins par cas.
- p<sub>0</sub> correspond à la proportion de sujets exposés au facteur de risque parmi les témoins.
- p<sub>1</sub> correspond à la proportion de malades exposés au facteur de risque, qui se calcule en fonction de p<sub>0</sub> selon la formule suivante :

$$p_1 = (p_0 * OR) / [1 + \{p_0 * (OR - 1)\}]$$

- OR correspond à l'odds ratio minimum exigé.
- $\epsilon_{\alpha}$  est la valeur tirée de la table de l'écart réduit (test bilatéral) pour un niveau de signification donné (0.05 dans notre étude), soit une valeur de  $\epsilon_{\alpha}$  de 1.96.
- $\epsilon_{2\beta}$  est la valeur tirée de la table de l'écart réduit (test unilatéral) pour une puissance de 20% (1 -  $\beta$ ), ce qui correspond à une valeur de  $\epsilon_{2\beta}$  à 1.64.
- n' correspond au nombre de témoins, soit n' = c \* n est le nombre de témoins
- N est le nombre total de sujets dans l'étude, soit N = n + n'.

Le nombre de sujets nécessaires total calculé a priori était de 675 patientes réparties en un groupe cas de 225 patientes et un groupe témoins de 450 patientes. Au total 714 patientes ont été incluses dans l'étude : 237 patientes ayant un évènement cardio-vasculaire (cas), et 477 patientes sans antécédent d'évènement cardio-vasculaire (témoins).

## 5.2. Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 20.0.

La première partie est une étude descriptive, réalisée sur la population totale. Puis une comparaison de la distribution de la population de cas et de témoins a été réalisée, sur les différentes variables étudiées.

La seconde partie est analytique, avec application d'une analyse par régression logistique binaire. La présence ou non d'un évènement cardio-vasculaire constitue la variable dépendante. Les variables indépendantes ont été introduites une à une pour l'analyse univariée. Les résultats ont été exprimés sous forme d'Odds ratios (OR) bruts avec intervalle de confiance à 95% et seuil de significativité à 5%.

Plusieurs analyses par régression logistique multivariée ont ensuite été réalisées successivement.

Tout d'abord, les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques, ont été introduits afin d'en préciser l'impact sur la survenue d'ECV chez nos patientes. Puis, des modèles avec ajustement sur ces mêmes facteurs ont été construits en introduisant à chaque fois une variable d'intérêt principal, représentée par les facteurs spécifiquement étudiés dans cette étude. Il s'agit de maladies inflammatoires, du type de contraception, de la ménopause, des syndromes dépressifs et de l'hypothyroïdie infra-clinique.

Enfin, une analyse par régression logistique binaire a été menée, à l'aide d'une méthode descendante pas à pas de Wald, à partir d'un modèle initial où toutes les variables significatives au seuil de 20% en analyse univariée ont été introduites. Ceci a permis de retenir un modèle final tenant compte du rôle des facteurs incriminés dans la survenue d'ECV chez les patientes femmes diabétiques de type 2.

Les résultats ont été exprimés sous forme d'odds ratios (OR) ajustés pour chacune des variables retrouvées dans les différentes analyses, avec intervalle de confiance à 95% et degré de significativité au seuil  $\alpha$  de 5%.

**a. Etude descriptive et comparative :**

Les paramètres de tendance centrale et de dispersion (moyenne, médiane et écart-type) ont été calculés pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, les fréquences ont été calculées. La comparaison de pourcentages a été réalisée à l'aide d'un test du chi-2 de Pearson. La comparaison des moyennes a été réalisée à l'aide de l'analyse de variance (Anova). Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs au seuil de 5%.

**b. Régression logistique :**

- *Analyse univariée :*

Elle a permis le calcul des OR avec intervalle de confiance à 95%, pour mesurer la force d'association des facteurs de risque classiques et autres et la survenue d'ECV.

- *Analyses multivariées :*

La régression logistique binaire, à l'aide du logiciel informatique SPSS 20.0, a été utilisée pour cette étude de type cas-témoins. Les variables quantitatives retenues au seuil de 20% en analyse univariée ont été introduites en analyse multivariée. Cela a permis d'estimer la force d'association entre la variable dépendante (patiente ayant eu un ECV) et les variables indépendantes retenues lors de l'analyse univariée.

L'analyse a précisé l'estimation des OR associés aux principaux facteurs de risque cardio-vasculaires classiques afin d'en déterminer l'impact sur le risque cardio-vasculaire de nos patientes diabétiques de type 2.

Puis, un à un, dans un modèle multivarié, tenant compte des facteurs de risque classiques et des facteurs confondants éventuels connus, les facteurs énoncés comme étant spécifiques ont été introduits un à un, afin de préciser le lien statistique avec la survenue d'un évènement cardio-vasculaire.

Une régression logistique pas à pas descendante a été réalisée en dernière partie à partir d'un modèle initial dans lequel ont été introduites les variables reconnues comme étant significatives en analyse univariée à 20%, et tenant compte des facteurs confondants connus éventuels. Ceci a permis d'obtenir un modèle final dont la validité a été vérifiée à chaque étape à l'aide d'un test d'Hosmer-Lemeshow.



## **PARTIE 3 : RESULTATS**



## Présentation Générale des résultats

Notre étude, de type cas-témoin, porte au total sur 714 patientes. 237 patientes ayant présenté un ECV majeur et 477 patientes sans antécédent d'ECV. Le groupe de cas représente 33.2% des patientes de notre population d'étude. (Tableau 12). Les patientes ont été recrutées au sein de consultations de 3 structures de santé différentes.

Le recrutement a eu lieu entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 30 juin 2015. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour l'étude était de 225 cas et de 650 témoins. Les patientes du groupe de cas diagnostiqués ont été incluses de manière prospective. Au total, le nombre de cas inclus, c'est-à-dire le nombre de patientes ayant un ECV, est de 237 dans notre étude. Les patientes témoins, c'est-à-dire ne présentant pas d'ECV, ont été appariées au groupe de cas (2 témoins pour 1 cas), soit 477 patientes.

**Tableau 12 : Répartition selon le type de patientes (n=714).**

	Témoins ECV (-)	Cas ECV (+)	Population totale
Effectif (%)	477 (66.8)	237 (33.2)	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire)

Nos résultats sont présentés en 3 parties :

La première partie est descriptive. Elle a permis de décrire le profil clinico-épidémiologique de notre population globale et les caractéristiques spécifiques du groupe de patientes avec ECV. Nous y avons détaillé :

- Les caractéristiques démographiques ;
- Les caractéristiques anthropométriques ;
- Les caractéristiques du diabète et de ses complications ;
- Les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire ;
- Les facteurs particuliers étudiés, que sont les maladies inflammatoires, la contraception, la ménopause, la dépression et l'hypothyroïdie infra-clinique ;
- Les caractéristiques spécifiques à notre population de cas (patientes ayant présenté un ECV).

La seconde partie expose les résultats de la comparaison des 2 groupes de patientes cas et témoins. Les comparaisons portent sur les mêmes variables que celles présentées en première partie.

La troisième partie synthétise les résultats des analyses univariées et multivariées.

Les analyses univariées réalisées ont permis la mesure, pour les variables significatives au seuil de 5%, de la force d'association entre les facteurs et la survenue d'EVC à l'aide d'Odds Ratio brut ( $OR_b$ ), présenté avec son IC à 95%. Ensuite, les résultats des analyses multivariées réalisées sont rapportés successivement.

- ❖ Tout d'abord, nous avons présenté les résultats du modèle réalisé par régression logistique binaire, dans lequel le rôle des FDR CV traditionnels sur la survenue d'ECV est présenté, avec un ajustement sur les facteurs confondants potentiels décrits par la littérature (ancienneté du diabète, l'équilibre glycémique et l'IMC. Les facteurs de risque étudiés en multivarié sont l'âge, l'HTA, la dyslipidémie, la sédentarité, les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce et le tabagisme, essentiellement passif dans notre population d'étude). Les interactions entre les variables ont été testées. Parmi les variables colinéaires, seule 1 des variables a été introduite dans le modèle. La validité du modèle a été vérifiée à l'aide du test de Hosmer Lemeshow.
  
- ❖ Ensuite, nous avons présenté les résultats de la régression logistique multivariée tenant compte des facteurs de risque sus-cités, avec l'introduction des facteurs à étudier, un à un séparément. Ceci a permis d'étudier le lien entre ces facteurs et les ECV, et de mesurer l'association éventuelle. Les résultats sont présentés à l'aide d'OR ajustés ( $OR_a$ ) avec leur IC à 95%.
  
- ❖ Enfin, nous avons utilisé une analyse par régression logistique binaire, établie à partir d'un modèle initial, dans lequel ont été introduites toutes les variables significatives au seuil de 20% en analyse univariée. Ensuite, les variables non significatives au seuil de 5% ont été éliminées une à une selon la méthode de Wald, pas à pas descendante. Les facteurs de confusion décrits dans la littérature, mais non significatifs ont été conservés dans le modèle. Le test de Hosmer Lemeshow a permis de valider le modèle final obtenu, décrit en dernière partie.

# 1. Etude descriptive globale

## 1. Description du profil clinico-épidémiologique de la population d'étude :

### 1.1. Description des caractéristiques épidémiologiques :

#### a. Répartition de la population d'étude selon l'âge :

714 patientes âgées de 30 ans et plus ont été incluses dans notre étude. La moyenne d'âge de notre population d'étude est de  $59.35 \pm 10.06$  ans. Elles sont âgées de plus de 59 ans dans 50% des cas.

Notre population d'étude est composée à 66.5% de patientes âgées entre 50 et 69 ans. Elles sont âgées de 30 à 39 ans dans 2.8% des cas, de 40 à 49 ans dans 16.9% des cas. (Figure 5)



Figure 5 : Distribution des patientes selon les classes d'âge



**b. Situation socio-professionnelle :**

La grande majorité des patientes est inactive, ce qui représente 94.1% de notre population d'étude. Moins de 5% ont un emploi et 1.5% sont retraitées. Concernant leur situation maritale, 70% sont mariées, 24.9% sont divorcées ou veuves. 5.7 % sont célibataires. **(Tableau 13)**

**Tableau 13 :** Distribution des patientes selon leur situation familiale et professionnelle (n=714)

Situation familiale	n (%)
Mariée	495 (69.3)
Célibataire	41 (5.7)
Divorcée/veuve	178 (24.9)
Total	714 (100.0)
Situation professionnelle	n (%)
Active	32 (4.5)
Inactive	672 (94.1)
Retraitée	10 (1.4)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

**1.2. Description des caractéristiques anthropométriques :**

**a. Indice de masse corporelle (IMC) :**

Les patientes de notre étude ont un IMC moyen élevé, de 30.15 kg/m<sup>2</sup> (ET= 5.17). Une forte proportion d'entre elles est obèse, représentant 48.5% de notre population. Les patientes en surpoids et de poids normal représentent respectivement 36.6% et 15% de notre effectif total. **(Tableau 14)**

**Tableau 14 :** Distribution de la population d'étude selon l'indice de masse corporelle

Classes d'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	n (%)
< 25	107 (15.0)
25 – 29.9	261 (36.5)
≥ 30	346 (48.5)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

❖ *Description de l'IMC moyen des patientes selon les classes d'âge :*

Le tableau 15 présente les résultats des IMC moyens calculés dans chaque tranche d'âge de 10 ans. Les moyennes d'IMC sont globalement similaires selon les tranches d'âge considérées. La moyenne d'IMC la plus élevée intéresse les femmes les plus jeunes, âgées entre 30 et 49 ans. Il y a ensuite une tendance légère à la baisse chez les patientes de plus de 70 ans, dont l'IMC moyen est de 29.56 kg/m<sup>2</sup>. (**Tableau 15**)

**Tableau 15 :** Description de l'IMC moyen et du tour de taille moyen des patientes réparties par classes d'âge de 10 ans.

Classe d'âge (ans) IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	≥70
Moyenne	31.35	30.74	30.09	30.06	29.56
ET	4.12	5.61	5.11	5.10	5.14
Min	23.44	22.19	18,21	19.83	18.73
Max	38.39	54.08	51.95	48.89	43.66
Tour de taille (cm)					
Moyenne	101.7	102.5	102.1	100.7	99.81
ET	11.13	16.1	11.37	11.13	13.43
Min	80	76	68	60	62
Max	120	144	133	140	125

(IMC : Indice de Masse Corporelle)

❖ *Description de la distribution des patientes selon leur classe d'IMC et leur âge :*

Le surpoids et l'obésité intéressent plus de 80% des patientes dans toutes les tranches d'âge étudiées. L'obésité intéresse près de la moitié des patientes dans toutes les tranches d'âge. Les patientes les plus atteintes par le surpoids et l'obésité sont les plus jeunes, âgées entre 30 et 49 ans. La différence de répartition n'est pas statistiquement significative (p = 0.47). (**Tableau 16**)

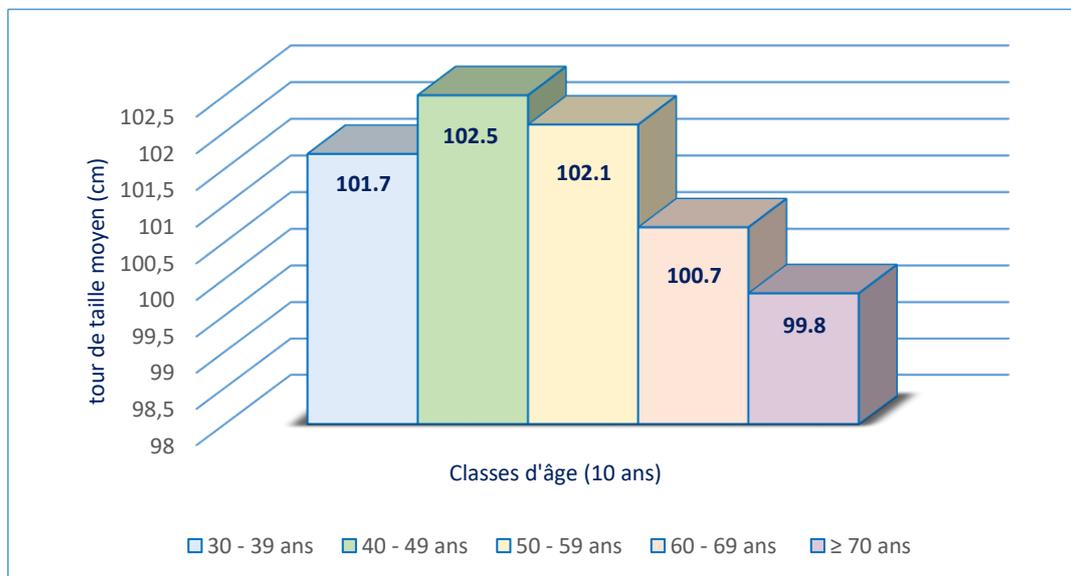
**Tableau 16** : Répartition de la population d'étude selon les classes d'IMC et l'âge en classes

Classes d'âge (ans)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		
	< 25 n (%)	25 – 29.9 n (%)	≥ 30 n (%)
30 – 39	3 (15.0)	4 (20.0)	13 (65.0)
40 – 49	14 (11.6)	44 (36.4)	63 (52.0)
50 – 59	36 (14.7)	91 (37.1)	118 (48.2)
60 – 69	35 (15.2)	92 (40.0)	103 (44.8)
≥ 70	19 (19.4)	30 (30.6)	49 (50.0)
Total	107 (14.9)	261 (36.5)	346 (48.5)

(p = 0.47) (% : Pourcentage ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

**b. Tour de taille :**

Le tour de taille moyen des patientes est de 101.37 cm (ET = 11.89). Il est d'environ 100 cm dans les différentes classes d'âge. Le tour de taille moyen le plus élevé est enregistré pour les patientes âgées entre 40 à 49 ans, puis pour les femmes entre 50 et 59 ans. Le tour de taille moyen a tendance à baisser ensuite, de l'ordre de 1.5 cm en moyenne entre 60 et 69 ans et d'1 cm supplémentaire après l'âge de 70 ans. **(Figure 6)**



**Figure 6** : Représentation graphique des patientes selon leur tour de taille moyen et leur classe d'âge.

❖ Répartition des patientes selon la présence d'obésité abdominale (Selon les définitions du NCEP-ATP III et de l'IDF)

Selon que l'on considère la définition de la NCEP-ATP III ou celle de l'IDF, 86.8% et 96.5% des patientes présentent une obésité abdominale respectivement. **(Tableau 17)**

**Tableau 17** : Répartition de la population d'étude selon la présence d'obésité abdominale définie par le NCEP-ATP III et l'IDF respectivement.

Tour de taille en cm (NCEP/ATP III)	n (%)
≤ 88	94 (13.2)
> 88	620 (86.8)
Tour de taille en cm (IDF)	n (%)
≤ 80	25 (3.5)
> 80	689 (96.5)

(% : Pourcentage ; n : Effectif ; NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III ; IDF : International Diabetes Federation)

❖ Répartition des patientes selon la présence d'obésité abdominale et par tranches d'âge :

En considérant la définition de l'obésité abdominale du NCEP- ATP III, cette dernière est plus souvent retrouvée chez les patientes les plus jeunes (classes d'âge entre 30 et 39 ans) où elle touche 95% des patientes. Elle touche ensuite 88% des patientes âgées entre 40 et 59 ans pour diminuer ensuite et intéresser respectivement 85.6% et 80.6% des patientes appartenant à la classe d'âge des 60 à 69 ans et les patientes de 70 ans et plus. **(Tableau 18)**. Selon la définition de l'IDF, l'obésité abdominale intéresse plus souvent les patientes âgées entre 40 et 69 ans (environ 97% des patientes), puis baisse pour les patientes âgées de 70 ans et plus. **(Tableau 18)**. Néanmoins, les différences de répartition entre les classes d'âge ne sont pas statistiquement significatives pour les 2 définitions utilisées.

**Tableau 18** : Répartition de la population d'étude selon la présence ou non d'obésité abdominale par classes d'âge selon les 2 définitions (NCEP-ATP III et IDF)

Classes d'âge (années)	30 – 39 n (%)	40 – 49 n (%)	50 – 59 n (%)	60 – 69 n (%)	≥ 70 n (%)
<b>NCEP-ATP III*</b>					
≤ 88 cm	1 (0.5)	13 (12.0)	28 (11.4)	33 (14.4)	19 (19.4)
> 88 cm	19 (95.0)	108 (88)	217 (88.6)	197 (85.6)	79 (80.6)
<b>IDF**</b>					
≤ 80 cm	1 (0.5)	3 (2.5)	8 (3.3)	5 (2.2)	8 (8.2)
> 80 cm	19 (95.0)	118 (97.5)	237 (96.7)	225 (97.8)	90 (91.8)

(\*Périmètre abdominal défini selon le NCEP-ATP III :  $p = 0.19$  ; \*\* Périmètre abdominal défini selon l'IDF :  $p = 0.09$ ) (% : Pourcentage ; n : Effectif)

### 1.3. Description des caractéristiques du diabète :

#### a. Ancienneté du diabète :

L'ancienneté moyenne du diabète dans notre population d'étude est de 9.43 ans (ET = 7.47). L'ancienneté du diabète a été stratifiée ensuite en classes de 5 ans.

36.4% des patientes ont un diabète de moins de 5 ans d'ancienneté. 201 patientes, soit 28.2% de notre population d'étude, a un diabète dont le diagnostic a été porté 5 à 9 ans plus tôt. Enfin, 35.4% de notre population d'étude a une durée d'évolution du diabète depuis sa découverte de 10 ans ou plus. (*Tableau 19*)

**Tableau 19** : Distribution de la population d'étude selon l'ancienneté du diabète stratifiée en classes de 5 ans

Ancienneté du diabète (ans)	n (%)
0 – 5	260 (6.4)
5 – 9	201 (28.2)
10 – 14	123 (17.2)
≥ 15	130 (18.2)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

#### ❖ Âge moyen au diagnostic de diabète :

L'âge moyen de découverte du diabète est de 49.92 ans (ET= 10.45).

L'âge médian est identique, de 50 ans.

❖ *Description de l'ancienneté moyenne du diabète en fonction de l'IMC des patientes :*

Le surpoids et l'obésité intéressent la majorité des patientes quelle que soit l'ancienneté du diabète. Globalement environ un tiers des patientes est en surpoids et la moitié des patientes sont obèses, avec une tendance à la progression avec l'ancienneté, sans différence significative. Les patientes de poids normal représentent 20% des patientes dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans à 10% chez les patientes dont le diabète évolue depuis 15 ans et plus ( $p = 0.12$ ). **(Tableau 20)**

**Tableau 20 :** Distribution de la population d'étude en fonction des classes d'IMC des patientes et de l'ancienneté du diabète.

	Classes d'IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			Total n (%)
	< 25 n (%)	25 – 29.9 n (%)	≥ 30 n (%)	
Ancienneté du diabète (ans)				
0 – 5	49 (18.9)	86 (33.1)	125 (48.1)	260 (100.0)
5 – 10	30 (14.9)	84 (41.8)	87 (43.3)	201(100.0)
10 – 15	15 (12.2)	45 (36.6)	63 (51.2)	123 (100.0)
≥ 15	13 (10.0)	46 (35.4)	71 (54.6)	130 (100.0)
Total	107 (15.0)	261 (36.5)	346 (48.5)	714 (100.0)

( $p = 0.12$ ) (% : Pourcentage ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

❖ *Ancienneté du diabète et équilibre glycémique des patientes :*

Notre population a été répartie en 3 niveaux d'équilibre : Le premier groupe considéré comme bien équilibré lorsque l'HbA1c est inférieure à 7%, le second dit moyennement déséquilibré lorsque l'HbA1c est comprise entre 7- 7.9, et le dernier très déséquilibré lorsque l'HbA1c est supérieure ou égale à 8%. **(Tableau 21)**

Plus le diabète est ancien, plus la proportion de patientes dont l'HbA1c est supérieure ou égale à 8% augmente. Le groupe bien équilibré représente moins de 25% des patientes dont l'ancienneté du diabète va de 5 à 9 ans, jusqu'à ceux qui évoluent depuis 15 ans et plus. Il représente 36.2% des patientes dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans. La différence de répartition des HbA1c des patientes selon l'ancienneté du diabète est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). **(Tableau 21)**

**Tableau 21 : Ancienneté du diabète et qualité de l'équilibre glycémique**

Ancienneté (ans)	HbA1c (%)			Total n (%)
	< 7 n (%)	7 – 7.9 n (%)	≥ 8 n (%)	
0 – 5	94 (36.2)	60 (23.1)	106 (40.8)	260 (100.0)
5 – 9	42 (20.9)	57 (28.4)	102 (50.7)	201 (100.0)
10 – 14	24 (19.5)	21 (17.1)	78 (63.4)	123 (100.0)
≥ 15	23 (17.7)	29 (22.3)	78 (60.0)	130 (100.0)
Total	183 (25.6)	167 (23.4)	364 (51.0)	714 (100.0)

( $p < 10^{-3}$ ) (% : Pourcentage ; HbA1c : Hémoglobine glycosylée ; n : Effectif)

**b. Traitements du diabète :**

84.4% des patientes de notre population d'étude est sous mono ou bithérapie antidiabétique. 49.3% des patientes sont uniquement sous ADO. Près de 50% des patientes sont sous insuline seule ou associée à un traitement oral. (**Tableaux 22 et 23**)

**Tableau 22 : Distribution de la population d'étude selon le nombre de traitements pris (ADO et insuline)**

Nombre de traitement	n (%)
0	5 (0.7)
1	293 (41.0)
2	309 (43.3)
3	97 (13.6)
≥ 4	3 (0.4)
Ind.	7 (0.1)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage, Ind. : indéterminé ; n : Effectif)

**Tableau 23** : Distribution de la population d'étude selon le type de traitement du diabète

Nombre de traitements	n (%)
0	5 (0.7)
1 ADO	217 (30.7)
2 ADO	130 (18.2)
3 ADO	4 (0.6)
1 insuline	76 (10.6)
1 ADO + insuline	176 (24.6)
Basal bolus ± ADO	76 (10.6)
2ADO + insuline	23 (3.2)
Ind.	7 (1.0)
<b>Total</b>	<b>714 (100.0)</b>

(% : Pourcentage ; Ind. : Indéterminé ; n : Effectif)

**c. Equilibre glycémique :**

❖ *Glycémie à jeun et HbA1c moyennes :*

La glycémie à jeun est en moyenne de 1.81 g/l (ET = 0.93). L'HbA1c moyenne est de 8.56% (ET = 2.03). Nous avons stratifié l'HbA1c en 3 classes (moins de 7%, entre 7 et 7.9%, supérieure ou égale à 8%). Ceci permet de constater que seules 25.6% des patientes ont une HbA1c inférieure à 7% ; la moitié des patientes ont une HbA1c supérieure ou égale à 8%. (**Tableau 24**)

**Tableau 24** : Distribution de la population d'étude stratifiée selon le taux d'HbA1c (n=714)

HbA1c (%)	n (%)
< 7	183 (25.6)
7 – 7.9	167 (23.4)
≥ 8	364 (51.0)
<b>Total</b>	<b>714 (100.0)</b>

(% : Pourcentage ; HbA1c : Hémoglobine glycosylée ; n : Effectif)

❖ Description des moyennes des glycémies à jeun et de l'HbA1c selon les classes d'âge de notre population d'étude :

Les glycémies à jeun moyennes et les valeurs moyennes d'HbA1c sont globalement similaires selon les différentes classes d'âge considérées. La glycémie à jeun moyenne des patientes de 30 à 39 ans est néanmoins inférieure à celle des autres classes d'âge avec une valeur moyenne de 1.66 g/l (**Tableau 25**).

**Tableau 25** : Glycémies à jeun et HbA1c moyennes chez les patientes des différentes classes d'âge.

Âge (ans)	30 – 39 moy(ET)	40 – 49 moy(ET)	50 – 59 moy(ET)	60 – 69 moy(ET)	≥ 70 moy(ET)
GAJ (g/l)	1.66 (0.62)	1.89 (1.75)	1.80 (0.64)	1.79 (0.69)	1.85 (0.58)
HbA1c (%)	8.49 (2.46)	8.43 (2.11)	8.75 (2.10)	8.46 (1.89)	8.53 (1.96)

(ET : Ecart-Type ; moy : moyenne)

La proportion de patientes ayant une HbA1c inférieure à 7% est la plus importante parmi le groupe des patientes les plus jeunes, âgées entre 30 et 39 ans. 50 à 60% des patientes ont une HbA1c ≥ 8% quelle que soit la classe d'âge considérée ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 26**)

**Tableau 26** : Répartition de la population d'étude selon l'équilibre métabolique et l'âge.

Âge (ans)	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	≥70	Total
HbA1c (%)*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 7	6 (30.0)	35 (28.9)	60 (24.5)	53 (23.0)	29 (29.6)	183 (100.0)
7 – 7.9	2 (10.0)	29 (34.0)	52 (21.2)	64 (27.8)	20 (20.4)	167 (100.0)
≥ 8	12 (60.0)	57 (47.1)	133 (54.3)	113 (49.1)	49 (50.0)	364 (100.0)
Total	20 (2.8)	121 (16.9)	245 (34.3)	230 (32.2)	98 (13.7)	714 (100.0)

(\* $p < 10^{-3}$ ) (ET : Ecart-Type ; moy : moyenne ; n : effectif)

❖ *Etude de la relation entre l'HbA1c et des classes d'IMC :*

L'équilibre glycémique selon les classes d'IMC est globalement similaire dans la population d'étude. Quelle que soit la classe d'IMC considérée, environ 25% des patientes est bien équilibrée avec une HbA1c inférieure à 7%. 20 à 25% des patientes ont une HbA1c comprise entre 7 et 7.9% quel que soit la tranche d'IMC considérée, et enfin près de 50% des patientes ont une HbA1c supérieure ou égale à 8%. Les patientes en surpoids ou obèses sont au 2/3 environ franchement déséquilibrée sur le plan glycémique avec une HbA1c supérieure ou égale à 8% (p = 0.85). **(Tableau 27)**

**Tableau 27** : Répartition de la population d'étude selon les valeurs de l'équilibre glycémique et des classes d'IMC

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	< 25	25 -29.9	≥ 30
HbA1c (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 7	25 (23.4)	70 (26.8)	88 (25.4)
7 – 7.9	23 (21.5)	64 (24.5)	80 (23.1)
≥ 8	59 (55.1)	127 (48.6)	178 (51.4)
Total	107 (100.0)	261 (100.0)	346 (100.0)

(p = 0.85) (HbA1c : Hémoglobine glycosylée ; IMC : Indice de Masse Corporelle)

❖ *Etude de la relation entre l'équilibre glycémique des patientes et leur statut lipidique et tensionnel :*

Les taux moyens de CT, LDL et de TG sont significativement plus élevés dans le groupe de patientes dont l'HbA1c est ≥ 8% en comparaison aux groupes de patientes ont le taux d'HbA1c est inférieur à 7 % ou compris entre 7 et 7.9 %. Les taux moyens de HDL sont significativement plus bas dans le groupe de patientes dont l'HbA1c est ≥ 8% en comparaison aux 2 autres groupes.

Le niveau moyen de PA systolique est également plus élevé dans le groupe de patientes dont le diabète est déséquilibré comparativement aux patientes dont l'HbA1c est inférieure à 7 % ou comprise entre 7 et 7.9 % (p = 0.038). La différence est statistiquement significative. Pour la PA diastolique, il existe une tendance à la hausse des chiffres moyens à mesure que l'HbA1c augmente sans atteindre la significativité statistique (p = 0.09).

**(Tableau 28)**

**Tableau 28** : Répartition des patientes selon l'HbA1c et les paramètres lipidiques et tensionnels

HbA1c	< 7 %	7 – 7.9 %	≥ 8 %	p
<b>Fractions lipidiques (Taux moyens en g/l)</b>				
Cholestérol Total	1.77 (0.35)	1.82 (0.37)	1.92 (0.42)	< $10^{-3}$
HDL cholestérol	0.44 (0.13)	0.43 (0.44)	0.41 (0.13)	<b>0.007</b>
LDL cholestérol	1.05 (0.33)	1.10 (0.33)	1.20 (0.40)	< $10^{-3}$
Triglycérides	1.36 (0.63)	1.48 (0.44)	1.60 (0.57)	< $10^{-3}$
<b>Pression artérielle (mm Hg)</b>				
Systolique	133.1 (16.96)	134.4 (19.16)	137.3 (18.6)	<b>0.038</b>
Diastolique	76.6 (11.25)	76.78 (9.77)	78.4 (9.5)	0.09

(HbA1c : Hémoglobine glycosylée)

**d. Etude des complications micro-vasculaires :**

❖ *Etude de la rétinopathie diabétique :*

La fréquence globale de la rétinopathie diabétique est de 32.6% dans notre population d'étude (233 patientes). 25 données sont manquantes. **(Tableau 29)**

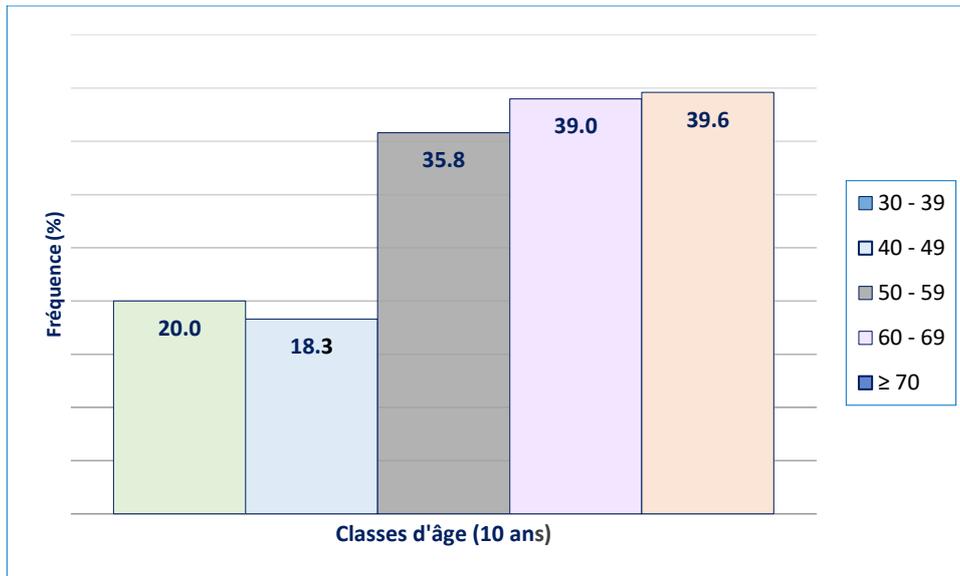
**Tableau 29** : Fréquence de la rétinopathie diabétique dans la population d'étude.

Rétinopathie diabétique	n (%)
Non	456 (63.9)
Oui	233 (32.6)
Ind.	25 (3.5)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; Ind. : Indéterminé ; n : Effectif)

- **Etude de la relation entre la présence d'une rétinopathie et l'âge des patientes :**

80% des patientes âgées de moins de 40 ans ne présentent pas de rétinopathie diabétique. La proportion de patientes présentant une rétinopathie diabétique augmente ensuite progressivement avec l'âge et passe de 20% pour les femmes de moins de 50 ans à 35.8% pour les patientes âgées entre 50 et 59 ans, puis à 39% pour les patientes âgées de 60 à 69 ans puis à 39.6% pour les patientes âgées de 70 ans et plus. La différence de répartition est statistiquement significative (p = 0.001). **(Figure 7)**

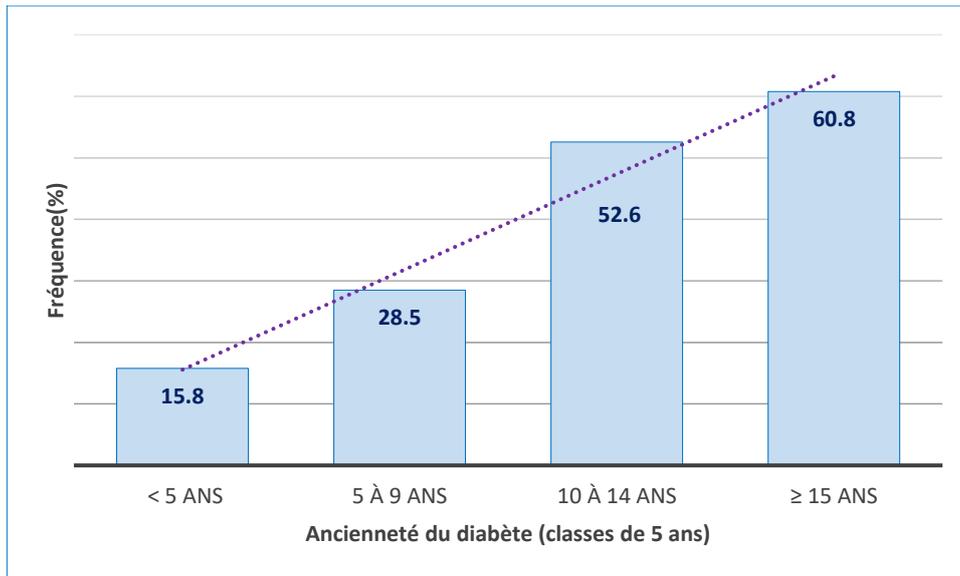


**Figure 7 :** Fréquence de la rétinopathie diabétique dans les différentes classes d'âge.

- **Etude de la rétinopathie diabétique selon les caractéristiques du diabète et l'HTA :**

○ **RD et ancienneté du diabète :**

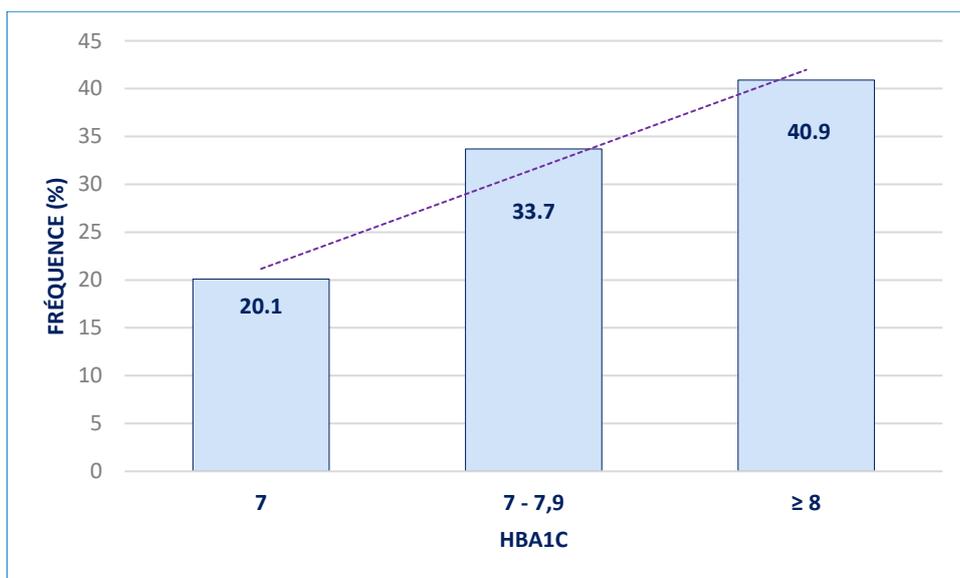
Plus la durée d'évolution du diabète est longue, plus la fréquence de la rétinopathie diabétique augmente. Elle n'intéresse que 15.8% des patientes dont la découverte du diabète est inférieure à 5 ans, puis augmente à 28.5% pour les patientes dont le diabète est connu depuis 5 à 9 ans. Elle est ensuite présente chez une patiente sur 2 (52.6%) lorsque le diabète évolue entre 10 et 14 ans puis intéresse 60.8% des patientes dont le diabète évolue depuis 15 ans et plus ( $p < 10^{-3}$ ). (Figure 8)



**Figure 8** : Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de la durée d'évolution du diabète (en classes de 5 ans)

○ **RD et équilibre glycémique :**

Plus l'HbA1c est augmentée, plus la fréquence de la rétinopathie diabétique est importante. Elle est présente dans 20.1% des patientes dont l'HbA1C est inférieure à 7%, puis chez un tiers des patientes dont l'HbA1c se situe entre 7 et 7.9% pour ensuite intéresser 40.9% des patientes dont l'HbA1c est supérieure ou égale à 8% ( $p < 10^{-3}$ ). (Figure 9)



**Figure 9** : Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'HbA1c

○ **RD et HTA :**

L'HTA est retrouvée plus fréquemment chez les patientes ayant une RD comparativement aux patientes sans RD (73.8% versus 56.8%). La différence est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 30**)

**Tableau 30 :** Distribution des patientes selon la présence d'une rétinopathie diabétique et d'une HTA.

HTA	RD (Non) n (%)	RD (Oui) n (%)	Total n (%)
Non	197 (43.2)	61 (26.2)	258 (100.0)
Oui	259 (56.8)	172 (73.8)	431 (100.0)
Total	456 (100.0)	233 (100.0)	689 (100.0)

( $p < 10^{-3}$ ) (% : Pourcentage ; n : Effectif ; RD : Rétinopathie Diabétique)

❖ *Etude de la néphropathie diabétique*

La néphropathie diabétique a été recherchée par le biais d'une estimation quantitative de l'albuminurie réalisée sur un recueil d'urines de 24 h. Le taux moyen d'albuminurie dans notre population d'étude est de 49.61 mg/24h (ET = 87.7). Une micro-albuminurie est présente chez 37.3% des patientes (266 patientes) ; 1.8% des patientes (13 patientes) présente une macro-albuminurie. (**Tableau 31**)

**Tableau 31 :** Distribution de la population d'étude selon le taux d'albuminurie des 24h

Albuminurie (mg/24h)	n (%)
< 30	434 (60.8)
30 – 299	266 (37.3)
≥ 300	13 (1.8)
Ind.	1 (0.1)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; Ind. : Indéterminé ; n : Effectif)

- **Etude de la relation entre albuminurie et l'âge en classes de 10 ans :**

On remarque que plus les patientes sont âgées, plus la fréquence de l'albuminurie augmente. La fréquence de l'albuminurie (comprenant la micro et la macro-albuminurie) passe de 10% dans le groupe de patientes âgées de moins de 40 ans à 23.2% dans le groupe de patientes âgées entre 40 et 49 ans, puis à 39.4% des patientes âgées entre 50 et 59 ans. La fréquence augmente ensuite pour intéresser 45.2% des patientes âgées de 60 à 69 ans, puis touche 50% des patientes âgées de 70 ans et plus ( $p < 10^{-3}$ ). (Figure 10)

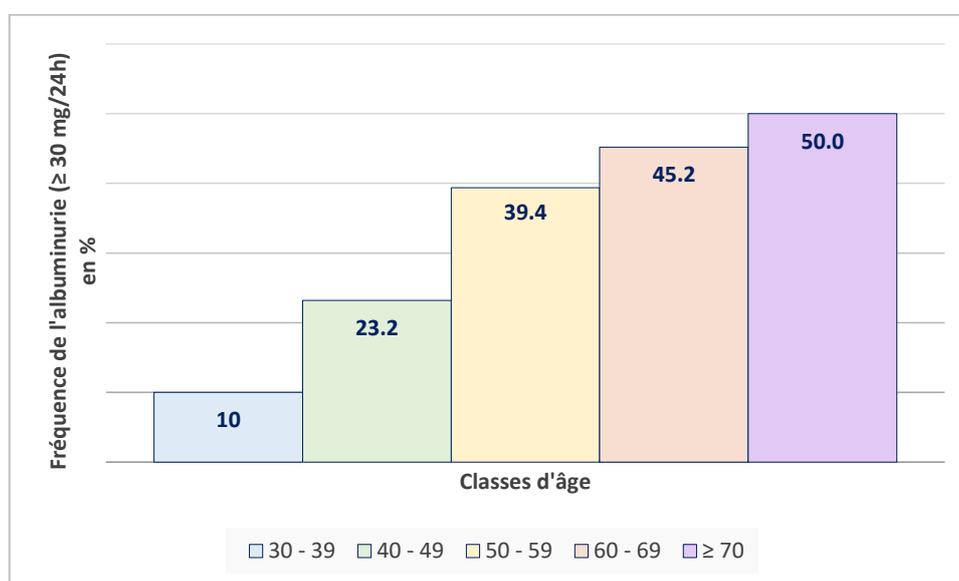


Figure 10 : Fréquence de l'albuminurie chez les patientes selon les classes d'âge.

- **Etude de la relation entre la présence d'une albuminurie et l'ancienneté du diabète :**

La fréquence de l'albuminurie augmente également avec la durée du diabète ( $p < 10^{-3}$ ). Ainsi, une micro/macro-albuminurie est constatée chez 26.2% des patientes dont le diabète est connu depuis moins de 5 ans, puis chez 39.8% des patientes dont le diabète évolue depuis 5 à 9 ans, puis dans 49.6% des patientes dont le diabète a entre 10 et 14 ans d'ancienneté et enfin à 54.3% des patientes dont le diabète évolue depuis 15 ans et plus. (Tableau 32)

**Tableau 32** : Répartition de l'albuminurie des 24h en fonction de l'ancienneté du diabète dans la population d'étude (n=713)

Ancienneté (ans)*	Normo-albuminurie n (%)	Micro/macro- albuminurie n (%)	Total n (%)
< 5	192 (73.8)	68 (26.2)	260 (100.0)
5 – 9	121 (60.2)	80 (39.8)	201 (100.0)
10 – 14	62 (50.4)	61 (49.6)	123 (100.0)
≥ 15	59 (45.7)	70 (54.3)	129 (100.0)
Total	434 (60.9)	279 (39.1)	713 (100.0)
<b>HbA1c (%)**</b>			
< 7%	133 (72.7)	50 (27.3)	183 (100.0)
7 – 7.9 %	112 (67.5)	54 (32.5)	166 (100.0)
≥ 8 %	189 (51.9)	167 (45.9)	364 (100.0)
Total	434 (60.9)	279 (39.1)	713 (100.0)

(\*p < 10<sup>-3</sup>, \*\*p < 10<sup>-3</sup>) (% : Pourcentage ; n : Effectif)

- **Etude de la relation entre l'albuminurie et l'équilibre glycémique :**

On retrouve plus souvent une albuminurie chez les patientes moyennement ou franchement déséquilibrées en comparaison avec les patientes bien équilibrées, dont l'HbA1C est inférieure à 7% (p < 10<sup>-3</sup>). Ainsi, 45.9% des patientes dont l'HbA1c est ≥ 8% présente une albuminurie, comparativement à 32.5% des patientes dont l'HbA1c se situe entre 7 et 7.9%. Celle-ci n'intéresse plus que 27.3% des patientes dont l'HbA1c est inférieure à 7% (p < 10<sup>-3</sup>). **(Tableau 32)**

- **Etude de la relation entre l'albuminurie et l'IMC :**

L'étude de la relation entre les classes d'IMC et de l'albuminurie ne retrouve pas de lien statistiquement significatif. **(Tableau 33)**

- **Etude de la relation entre l'albuminurie et l'équilibre glycémique :**

Les patientes ayant une albuminurie ≥ 30 mg/24h sont plus souvent hypertendues, la différence de répartition étant statistiquement significative. **(Tableau 33)**

**Tableau 33** : Répartition des patientes selon le taux d'albuminurie des 24h et, des classes d'IMC et de l'HTA.

Classes d'IMC (kg/m <sup>2</sup> ) *	Alb < 30 (mg/24h) n (%)	Alb ≥ 30 (mg/24h) n (%)	Total n (%)
< 25	66 (61.7)	41 (38.3)	107(100.0)
25 – 29.9	170 (65.4)	90 (34.6)	260 (100.0)
≥ 30	198 (57.2)	148 (42.8)	346 (100.0)
Total	434 (60.9)	279 (39.1)	713 (100.0)
<b>HTA**</b>			
Non	198 (75.6)	64 (24.4)	262 (100.0)
Oui	236 (52.3)	215 (47.7)	451 (100.0)
Total	434 (60.9)	279 (39.1)	713 (100.0)

(\*p = 0.12, \*\* p < 10<sup>-3</sup>) (% : Pourcentage ; Alb : Albuminurie des 24 h ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : effectif)

❖ *Etude de la neuropathie diabétique :*

17.6% des patientes présentent un trouble de la sensibilité (126 patientes) au monofilament. Le score moyen au questionnaire DN4 est de 2.26 (ET = 2.56). Une neuropathie périphérique est retrouvée dans 22.4% de notre population d'étude (soit 160 patientes). (**Tableau 34**)

**Tableau 34:** Fréquence de la neuropathie diabétique selon la perception du monofilament et le score DN4.

Perception du monofilament	n (%)
Oui	588 (82.4)
Non	126 (17.6)
Total	714 (100.0)
<b>Score DN4</b>	<b>n (%)</b>
< 4	553 (77.5)
≥ 4	160 (22.4)
Total	713 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

**Etude de la relation entre la neuropathie périphérique et l'âge :**

La présence d'une neuropathie périphérique est nettement plus rare avant l'âge de 50 ans où elle se situe respectivement à une fréquence de 15% et de 12.4% respectivement dans les 2 classes d'âge 30 à 39 ans et 40 à 49 ans. Ensuite, elle concerne environ 25% des patientes quelle que soit la classe d'âge considérée (p = 0.049). (**Tableau 35**)

**Tableau 35 : Répartition des patientes selon le score DN4 et les classes d'âge.**

Âge (ans)	DN4 < 4 n (%)	≥ 4 n (%)	Total n (%)
30 - 39	17 (85.0)	3 (15.0)	20 (100.0)
40 - 49	106 (87.6)	15 (12.4)	121 (100.0)
50 - 59	184 (75.4)	60 (24.6)	244 (100.0)
60 - 69	172 (74.8)	58 (25.2)	230 (100.0)
≥ 70	74 (75.5)	24 (24.5)	98 (100.0)
Total	553 (77.6)	160 (22.4)	713 (100.0)

(p = 0.049). (% : Pourcentage ; n : Effectif)

Les résultats du test au monofilament révèlent une augmentation croissante de la fréquence de l'anomalie de perception dans les différentes classes d'âge. Elle est de 10% des patientes de moins de 40 ans, puis de 11.4 % chez les patientes de 40 à 49 ans, de 19.2% des patientes de 50 à 59 ans, 17.8% des patientes de 60 à 70 ans et enfin 22.4% des patientes âgées de 70 ans et plus. **(Tableau 36)** Néanmoins, la différence de répartition n'est pas statistiquement significative (p = 0.44).

**Tableau 36 : Répartition des patientes selon le test au monofilament et l'âge en classes.**

Perception du monofilament	Normal n (%)	Anormal n (%)	Total n (%)
30 - 39	18 (90.0)	2 (10.0)	20 (100.0)
40 - 49	107 (88.4)	14 (11.6)	121 (100.0)
50 - 59	198 (80.8)	47 (19.2)	245 (100.0)
60 - 69	188 (82.2)	41 (17.8)	229 (100.0)
≥ 70	76 (77.6)	22 (22.4)	98 (100.0)
Total	558 (82.4)	126 (17.6)	714 (100.0)

(p = 0.44). (% : Pourcentage ; n : Effectif)

**Etude de la relation entre la neuropathie périphérique et l'ancienneté du diabète :**

Plus la durée du diabète augmente, plus la fréquence de la neuropathie périphérique augmente. Elle n'est présente que dans 11.1% des patientes dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans, puis concerne 23.4% des patientes dont le diabète évolue depuis 5 à 9 ans. La fréquence de la neuropathie passe ensuite à 26.8% chez les patientes dont le diabète évolue depuis 10 à 14 ans et intéresse ensuite 39.5% des patientes dont le diabète évolue depuis 15 ans et plus. La différence est statistiquement significative (p < 10<sup>-3</sup>). **(Tableau 37)**

**Etude de la relation entre la neuropathie périphérique et l'équilibre glycémique :**

Une neuropathie périphérique est détectée chez 15.4% des patientes dont l'HbA1c est inférieure à 7%, puis elle est retrouvée chez 20.4% des patientes dont l'HbA1c se situe entre 7 et 7.9%. Enfin, elle est dépistée chez 26.9% des patientes dont l'HbA1c supérieure ou égale à 8%. Il semble exister une relation positive entre la présence d'une neuropathie périphérique et le degré de déséquilibre glycémique ( $p = 0.007$ ). ([Tableau 37](#))

**Etude de la relation entre la neuropathie périphérique et l'IMC :**

Il existe une discrète tendance à l'augmentation de la fréquence de la neuropathie avec l'augmentation de l'IMC. Elle est ainsi retrouvée dans 18.7% des patientes dont l'IMC est normal, inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, puis est retrouvée dans 21.9% du groupe de patientes en surpoids, dont l'IMC se situe entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup>, et enfin elle concerne près d'un quart des patientes obèses, dont l'IMC minimum est de 30 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.50$ ). ([Tableau 37](#))

**Tableau 37 : Fréquence de la neuropathie périphérique en fonction de l'ancienneté du diabète, l'HbA1c et l'IMC.**

Ancienneté (ans)*	DN4 < 4 n (%)	DN4 ≥ 4 n (%)	Total n (%)
< 5	231 (88.2)	29 (11.1)	260 (100.0)
5 – 9	154 (76.6)	47 (23.4)	201 (100.0)
10 – 14	90 (73.2)	33 (26.8)	123 (100.0)
≥ 15	78 (60.5)	51 (39.5)	129 (100.0)
Total	553 (77.6)	160 (22.4)	713 (100.0)
<b>HbA1C (%)**</b>			
< 7	154 (84.6)	28 (15.4)	182 (100.0)
7 – 7.9	133 (79.6)	34 (20.4)	167 (100.0)
≥ 8	266 (73.1)	98 (26.9)	364 (100.0)
Total	553 (77.6)	160 (22.4)	713 (100.0)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) ***</b>			
< 25	87 (81.3)	20 (18.7)	107 (100.0)
25 – 29.9	203 (78.1)	57 (21.9)	260 (100.0)
≥ 30	263 (76.0)	83 (24.0)	346 (100.0)
Total	553 (77.6)	160 (22.4)	713 (100.0)

(\* $p < 10^{-3}$  ; \*\*  $p = 0.007$ , \*\*\*  $p=0.50$ ) (% : Pourcentage ; n : Effectif)

La présence d'une rétinopathie ainsi qu'une albuminurie des 24 heures est significativement plus fréquente dans le groupe de patientes ayant une neuropathie périphérique ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 38**)

**Tableau 38** : Fréquence de la neuropathie périphérique en fonction de la présence d'une rétinopathie et du taux d'albuminurie des 24h.

Rétinopathie diabétique*	DN4 < 4 n (%)	DN4 ≥ 4 n (%)	Total n (%)
Absente	382 (84.0)	73 (100.0)	455 (100.0)
Présente	153 (65.7)	80 (34.3)	233 (100.0)
Total	535 (77.8)	152 (22.2)	688 (100.0)
Albuminurie (mg/24h) **			
< 30	365 (84.1)	69 (15.9)	434 (100.0)
≥ 30	187 (67.3)	91 (32.7)	278 (100.0)
Total	552 (77.5)	160 (22.5)	712 (100.0)

(\* $p < 10^{-3}$  ; \*\*,  $p < 10^{-3}$ ) (% : Pourcentage ; n : Effectif)

#### 1.4. Etude des facteurs de risque cardio-vasculaires :

##### a. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est retrouvée chez 63.3% de la population d'étude (452 patientes). Elle évolue en moyenne depuis 9.82 ans (ET = 6.71). La pression artérielle systolique moyenne est de 135.5 mm Hg (ET = 18.52), la pression artérielle diastolique de 77.55 mm Hg (ET = 10.12). Le nombre moyen d'antihypertenseurs prescrits est de 2 traitements antihypertenseurs par patiente. La stratification des patientes selon le nombre de traitements antihypertenseurs, retrouve qu'environ 30% des patientes reçoit 1 traitement, 39.7% en reçoit 2, et près de 30% en suit au moins 3. **(Tableau 39)**

**Tableau 39** : Description des caractéristiques de l'HTA dans la population d'étude

HTA	n (%)	Moyenne (ET)	Etendue
Non	262 (46.7)	-	
Oui	452 (63.3)	-	
<b>Nombre antihypertenseurs</b>			
0	1 (0.2)	-	
1	130 (30.4)	-	
2	170 (39.7)	-	
≥ 3	127 (29.7)	-	
Ancienneté de l'HTA (années)	-	9.82 (6.71)	0 – 39
PA systolique (mm Hg)	-	135.5 (18.52)	70 – 210
PA diastolique (mm Hg)	-	77.55 10.12)	50 – 103

(% : Pourcentage ; Effectif)

##### ❖ Etude de la relation entre l'HTA et l'âge des patientes :

La fréquence de l'HTA augmente avec l'âge. Elle est présente chez 20% des patientes âgées de 30 à 39 ans, puis dans 30.6% des patientes du groupe âgé entre 40 et 49 ans. La fréquence de l'HTA est ensuite estimée à 63.7% des patientes âgées de 50 à 59 ans. Parmi les patientes âgées de 60 à 69 ans, 75.7% sont hypertendues, et enfin dans le groupe de patientes âgées de 70 ans et plus, ce sont 82.7% des patientes qui présentent une HTA. **(Tableau 40)**

❖ *Etude de la relation entre l'HTA et l'IMC/Obésité abdominale des patientes :*

La fréquence de l'HTA augmente avec l'augmentation de l'IMC. Elle intéresse près de la moitié des patientes dont l'IMC est normal, 60.2% des patientes en surpoids, et 70.2% des patientes obèses.

Les patientes ayant une obésité abdominale définie par un tour de taille > 88 cm sont plus souvent hypertendues que les patientes ne présentant pas d'obésité abdominale (64.8% versus 53.2%) ( $p = 0.029$ ). **(Tableau 40)**

❖ *Etude de la relation entre l'HTA et l'ancienneté du diabète dans la population d'étude :*

On constate que plus le diabète est ancien, plus la fréquence de l'HTA est importante. 48.8% des patientes dont le diabète est connu depuis moins de 5 ans sont hypertendues, 67.2% des patientes dont le diabète est connu depuis 5 à 9 ans, 73% des patientes dont le diabète évolue depuis 10 à 14 ans et 70% des patientes dont le diabète évolue depuis 15 ans et plus ( $p < 10^{-3}$ ). **(Tableau 40)**

❖ *Etude de la relation entre HTA et albuminurie dans la population d'étude :*

L'HTA est retrouvée avec une fréquence significativement plus élevée dans le groupe de patientes albuminuriques ( $p < 10^{-3}$ ). L'HTA touche 78.6% des patientes albuminuriques versus 54.4% des patientes dont le dosage pondéral de l'albuminurie des 24 heures est inférieur à 30 mg/24h. **(Tableau 40)**

**Tableau 40** : Répartition des patientes selon l'âge, l'obésité abdominale, l'ancienneté du diabète et l'HbA1c en fonction de leur statut tensionnel.

Classes d'âge (ans)	HTA (-) n (%)	HTA (+) n (%)	Total n (%)	p
30 – 39	16 (80.0)	4 (20.0)	20 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
40 – 49	84 (69.4)	37 (30.6)	121 (100.0)	
50 – 59	89 (36.3)	156 (63.7)	245 (100.0)	
60 – 69	56 (24.3)	174 (75.7)	230 (100.0)	
≥70	17 (17.3)	81 (82.7)	98 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>262 (36.7)</b>	<b>452 (63.3)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
< 25	55 (51.4)	52 (48.6)	107 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
25 – 29.9	104 (39.8)	157 (60.2)	261 (100.0)	
≥ 30	103 (29.8)	243 (70.2)	346 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>262 (36.7)</b>	<b>452 (63.3)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Tour de taille (cm)</b>				
≤ 88	44 (46.8)	50 (53.2)	94 (100.0)	<b>0.029</b>
> 88	218 (35.2)	402 (64.8)	620 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>262 (36.7)</b>	<b>452 (63.3)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Ancienneté du diabète (ans)</b>				
< 5	133 (51.1)	127 (48.8)	260 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
5 – 9	66 (32.8)	135 (67.2)	201 (100.0)	
10 – 14	33 (26.8)	90 (73.2)	123 (100.0)	
≥ 15	30 (30.0)	100 (70.0)	130 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>262 (36.7)</b>	<b>452 (63.3)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Albuminurie (mg/24h)</b>				
< 30	198 (45.6)	236 (54.4)	434 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
≥ 30	64 (21.4)	215 (78.6)	299 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>262 (36.7)</b>	<b>451 (63.3)</b>	<b>713 (100.0)</b>	

(% : Pourcentage ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

**b. Dyslipidémie :**

48.9% (349) des patientes présentent une dyslipidémie traitée médicalement ou non. 292 patientes de la population d'étude, soit 40.9% des patientes, sont traitées par statines et 3 patientes sont sous fibrates (0.4%).

Les résultats des explorations d'une anomalie lipidique dans notre population d'étude révèlent que le taux moyen de cholestérol total est de 1.86 g/l (ET = 0.40), celui du LDL calculé selon la formule de Friedwald est en moyenne de 1.14 g/l (ET = 0.38), celui de la triglycéridémie de 1.51 g/l (ET = 0.57), et du HDL cholestérol de 0.42 g/l (ET = 0.13).

**(Tableau 41).**

**Tableau 41 : Taux moyens des fractions lipidiques des patientes de la population d'étude (n=668)**

	N	Moyenne	Ecart type	Intervalle de Confiance
CT (g/l)	701	1.86	0.40	1.83 – 1.89
HDL (g/l)	690	0.42	0.13	0.42 – 0.43
LDL (g/l)	689	1.14	0.38	1.11 – 1.17
TG (g/l)	702	1.51	0.57	1.48 – 1.56

(CT : Cholestérol Total ; HDL : High Density Lipoprotein Cholesterol ; LDL : Low Density Lipoprotein cholesterol ; TG : Triglycérides ; N : Effectif)

Les patientes obèses sont plus souvent dyslipidémiques que les patientes de poids normal. La différence de répartition est statistiquement significative (p = 0.01) **(Tableau 42).**

**Tableau 42 : Répartition des patientes selon leur IMC et la dyslipidémie**

Classes d'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Dyslipidémie (Non) n (%)	Dyslipidémie (Oui) n (%)	Total n (%)
< 25	69 (64.5)	38 (35.5)	107 (100.0)
25 – 29.9	142 (54.4)	119 (45.6)	161(100.0)
≥ 30	154 (44.5)	192 (55.5)	346 (100.0)
Total	365 (51.1)	349 (58.9)	714 (100.0)

**(p = 0.01)** (% : Pourcentage ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

Près de 80% des patientes ont un taux de HDL cholestérol inférieur ou égal à 0.50 g/l. 56.8% des patientes ont un taux de cholestérol total élevé, supérieur ou égal à 1.80 g/l, 65.7% ont un LDL cholestérol calculé d'au moins 1 g/l et près de la moitié (47.5%) ont des triglycérides sanguins supérieurs ou égaux à 1.50 g/l. **(Tableau 43)**

**Tableau 43:** Distribution des patientes selon les cibles lipidiques recommandées.

Fractions lipidiques (g/l)	N	(%)
CT ≥ 1,80	398	56.8
HDL ≤ 0,50	549	79.6
LDL ≥ 1	453	65.7
TG ≥ 1,50	333	47.4

(% : Pourcentage ; CT : Cholestérol Total ; HDL : High Density Lipoprotein Cholesterol ; LDL : Low Density Lipoprotein cholesterol ; TG : Triglycérides ; N : Effectifs)

**c. Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce :**

23% des patientes (164 patientes) ont un antécédent familial d'ECV ou de mort subite précoce chez un parent de premier degré. **(Tableau 44)**

**Tableau 44 :** Fréquence des antécédents familiaux d'hérédité coronaire

Antécédents familiaux d'hérédité coronaire	n (%)
Non	550 (77.0)
Oui	164 (23.0)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

**d. Sédentarité :**

La sédentarité est enregistrée chez 65.3% des patientes (466). Les patientes les plus jeunes sont moins souvent sédentaires que les patientes âgées. La sédentarité est plus fréquente chez les patientes obèses, hypertendues, déséquilibrées, avec une longue durée d'évolution du diabète. **(Tableaux 45 et 46)**

**Tableau 45 : Fréquence de la sédentarité dans la population d'étude.**

Sédentarité	n (%)
Non	248 (34.7)
Oui	466 (65.3)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

**Tableau 46 : Fréquence de la sédentarité en fonction de l'âge, l'IMC, l'ancienneté du diabète, l'HbA1c et l'HTA**

Classes d'âge (ans)*	Sédentarité (Non) n (%)	Sédentarité (Oui) n (%)	Total n (%)	p
30 – 39	10 (50.0)	10 (50.0)	20 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
40 – 49	54 (44.6)	67 (55.4)	121 (100.0)	
50 – 59	95 (38.8)	150 (61.2)	245 (100.0)	
60 – 69	69 (30.0)	161 (70.0)	230 (100.0)	
≥ 70	20 (20.4)	78 (79.6)	98 (100.0)	
Total	248 (34.7)	466 (65.3)	714 (100.0)	
<b>IMC</b>				
< 25	42 (39.9)	65 (60.1)	107 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
25 – 29.9	114 (43.7)	147 (62.3)	261 (100.0)	
≥ 30	92 (26.6)	254 (73.4)	346 (100.0)	
Total	248 (34.7)	466 (65.3)	714 (100.0)	
<b>Ancienneté du diabète (années)</b>				
< 5	115 (44.2)	145 (55.8)	260 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
5 – 9	72 (35.8)	129 (64.2)	201 (100.0)	
10 – 14	36 (29.3)	87 (70.7)	123 (100.0)	
≥ 15	25 (19.2)	105 (80.8)	130 (100.0)	
Total	248 (34.7)	466 (65.3)	714 (100.0)	
<b>Classes d'HbA1c</b>				
< 7	94 (51.4)	99 (48.6)	193 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
7 – 7.9	60 (35.9)	107 (64.1)	171 (100.0)	
≥ 8	94 (25.8)	270 (74.2)	364 (100.0)	
Total	248 (34.7)	466 (65.3)	714 (100.0)	
<b>HTA</b>				
Non	126 (48.1)	136 (51.9)	262 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
Oui	122 (27.0)	330 (73.0)	452 (100.0)	
Total	248 (34.7)	466 (65.3)	714 (100.0)	

(% : Pourcentage ; HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

**e. Tabagisme :**

Seules 6 patientes déclarent fumer. Parmi les 708 patientes qui ne fument pas, 120 (16.2% du total) déclarent être exposées à un tabagisme passif régulier et prolongé. **(Tableau 47)**

**Tableau 47 : Fréquence du tabagisme dans la population d'étude**

Tabagisme	n (%)
Pas de tabac	588 (82.4)
Passif	120 (16.8)
Actif	6 (0.8)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

❖ *Etude de la relation entre le tabac et l'âge des patientes :*

Le tabagisme passif est plus fréquent chez les patientes dont l'âge est inférieur à 40 ans. Il croît ensuite discrètement de 15.7% pour les patientes âgées de 40 à 49 ans, jusqu'à atteindre 20.4% des patientes âgées de 60 à 69 ans. Puis, seules 10.2% des patientes âgées de 70 ans ou plus, sont concernées par le tabagisme passif/actif. **(Tableau 48)**

❖ *Etude de la relation entre le tabac et l'IMC des patientes :*

15% des patientes dont l'IMC est normal, inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> subissent un tabagisme passif ou fument, 16.8% de celles en surpoids et 19.1% des patientes obèses. **(Tableau 48)**

❖ *Etude de la relation entre le tabagisme et le diabète :*

▪ **Tabac et ancienneté du diabète :**

Le tabagisme passif est retrouvé plus fréquemment avec l'augmentation de la durée du diabète. 15.4% des patientes dont le diabète est connu depuis moins de 5 ans, 14.5% des patientes dont le diabète est connu depuis 5 à 9 ans ; 21.1% des patientes dont le diabète évolue depuis 10 à 14 ans et 23.9% des patientes dont le diabète évolue depuis au moins 15 ans subissent un tabagisme passif ou fument. **(Tableau 48)**

▪ **Tabac et HbA1c**

Le tabagisme passif/actif est retrouvé avec une plus grande fréquence chez les patientes les moins bien équilibrées. Il est retrouvé chez 21.2% des patientes de ce groupe comparativement à 19.2% des patientes dont l'HbA1c se situe entre 7 et 7.9% et 9.3% des patientes dont le diabète est équilibré avec une HbA1c < 7% (p = 0.002). (*Tableau 48*)

**Tableau 48** : Distribution des patientes selon l'âge, l'IMC, l'ancienneté du diabète et l'HbA1c en fonction de leur statut tabagique

Classes d'âge (ans)	Tabac (Non) n (%)	Tabac (Passif/actif) n (%)	Total n (%)	p
30 – 39	14 (70.0)	6 (30.0)	20 (100.0)	0.11
40 – 49	102 (84.3)	19 (15.7)	121 (100.0)	
50 – 59	201 (82.1)	44 (17.9)	245 (100.0)	
60 – 69	183 (79.6)	47 (20.4)	230 (100.0)	
≥ 70	88 (89.8)	10 (10.2)	98 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>588 (82.4)</b>	<b>126 (17.6)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>				
< 25	91 (85.0)	16 (15.0)	107 (100.0)	0.56
25 – 29.9	217 (83.2)	44 (16.8)	261 (100.0)	
≥ 30	280 (80.9)	66 (19.1)	346 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>588 (82.4)</b>	<b>126 (17.6)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Ancienneté du diabète (années)</b>				
< 5	220 (84.6)	40 (15.4)	260 (100.0)	0.07
5 – 9	172 (85.5)	29 (14.5)	201 (100.0)	
10 – 14	97 (78.9)	26 (21.1)	123 (100.0)	
≥ 15	99 (76.1)	31 (23.9)	130 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>588 (82.4)</b>	<b>126 (17.6)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>HbA1c (%)</b>				
< 7	166 (90.7)	17 (9.3)	183 (100.0)	<b>0.002</b>
7 – 7.9	135 (80.8)	32 (19.2)	167 (100.0)	
≥ 8	287 (78.8)	77 (21.2)	364 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>588 (82.4)</b>	<b>126 (17.6)</b>	<b>714 (100.0)</b>	

(% : Pourcentage ; HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

▪ **Tabac et complications diabétiques :**

Les patientes exposées au tabagisme sont plus souvent albuminuriques que les patientes qui ne sont pas exposées. Leur fréquence respective est de 44.5% pour les patientes exposées et de 38.0% pour les patientes non exposées ( $p= 0.17$ ). *(Tableau 49)*

Les patientes exposées au tabagisme présentent plus souvent une neuropathie périphérique comparativement aux patientes non exposées. 25.6 % des patientes dont le score DN4 est d'au moins 4 sont exposées au tabagisme passif versus 15.4% des patientes du groupe dont le score DN4 est inférieur à 4 ( $p = 0.003$ ).

La comparaison des fréquences selon la perception au monofilament ne montre cependant pas de différence significative ( $p = 0.17$ ). *(Tableau 49)*

▪ **Tabac et autres FDR CV :**

○ **Tabac et HTA :**

Les patientes du groupe tabagisme (passif/actif) sont plus souvent hypertendues que les patientes qui ne sont pas exposées au tabagisme ( $p= 0.06$ ) *(Tableau 49)*

○ **Tabac et sédentarité :**

Les patientes exposées au tabac sont plus souvent sédentaires que les patientes non exposées. 73.6% des patientes exposées au tabagisme sont sédentaires versus 63.4% des patientes non exposées au tabac ( $p= 0.02$ ). *(Tableau 49)*

○ **Tabac et dyslipidémie :**

Les patientes exposées au tabac sont plus souvent dyslipidémiques par rapport aux patientes non exposées. 57.2% des patientes exposées au tabagisme sont dyslipidémiques versus 47.1 % des patientes non exposées au tabac ( $p= 0.041$ ). *(Tableau 49)*

**Tableau 49** : Distribution des FDR CV et des complications diabétiques selon le statut tabagique des patientes.

	Tabac (Non) n (%)	Tabac (Passif/actif) n (%)	Total n (%)	p
<b>HTA</b>				
HTA (-)	225 (85.9)	37 (14.1)	262 (100.0)	0.06
HTA (+)	363 (80.3)	89 (19.7)	452 (100.0)	
Total	588 (82.4)	126 (17.6)	714 (100.0)	
<b>Sédentarité</b>				
Non	215 (36.6)	33 (26.4)	248 (100.0)	<b>0.02</b>
Oui	373 (63.4)	92 (73.6)	465 (100.0)	
Total	588 (82.4)	126 (17.6)	714 (100.0)	
<b>Dyslipidémie</b>				
Non	311 (52.9)	54 (42.8)	365 (100.0)	<b>0.041</b>
Oui	277 (47.1)	72 (57.2)	349 (100.0)	
Total	588 (82.4)	126 (17.6)	714 (100.0)	
<b>RD</b>				
Non	370 (81.1)	86 (18.9)	436 (100.0)	0.16
Oui	199 (85.9)	34 (14.6)	233 (100.0)	
Total	569 (82.6)	120 (17.4)	689 (100.0)	
<b>Albuminurie</b>				
Non	364 (62.0)	70 (55.5)	444 (100.0)	0.17
Oui	223 (38.0)	56 (44.5)	279 (100.0)	
Total	587 (82.3)	126 (17.7)	713 (100.0)	
<b>Score DN4</b>				
< 4	468 (84.6)	85 (15.4)	553 (100.0)	<b>0.003</b>
≥ 4	119 (74.4)	41 (25.6)	160 (100.0)	
Total	587 (82.3)	126 (17.7)	713 (100.0)	
<b>Perception du monofilament</b>				
Non	102 (80.9)	24 (19.1)	126 (100.0)	0.08
Oui	486 (82.8)	102 (17.2)	588 (100.0)	
Total	588 (82.4)	126 (17.6)	714 (100.0)	

(% : Pourcentage ; HTA : Hypertension Artérielle ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif ; RD : Rétinopathie diabétique)

**1.5. Etude des autres facteurs :**

**a. Antécédents de maladie inflammatoire chronique :**

Un antécédent de maladie inflammatoire est retrouvé chez 2.9% des patientes (21 patientes). 15 patientes sont suivies pour une polyarthrite rhumatoïde, 2 pour une connectivite, 3 présentent un psoriasis et 1 patiente présente une maladie de Crohn.

**(Tableau 50)**

**Tableau 50 : Distribution de la population d'étude selon les antécédents de maladie inflammatoire chronique (n=714).**

Antécédent de maladie inflammatoire	n (%)
Aucun	693 (97.0)
Polyarthrite rhumatoïde	15 (2.2)
Connectivite	2 (0.3)
MICI/ Psoriasis	4 (0.5)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

**b. Ménopause :**

614 patientes (soit 86% de la population d'étude) sont ménopausées. L'âge moyen de la ménopause est de 47.56 ans (ET = 5.10). L'âge médian est de 49 ans. La ménopause précoce, avant 45 ans, concerne 29.7% des patientes (212).

**c. Contraception :**

42.4% des patientes de la population d'étude ont ou ont eu une contraception œstro-progestative. 51.4% n'ont jamais eu de contraception. **(Tableau 51)** La durée moyenne de contraception orale œstro-progestative est de 11.10 ans (ET = 6.10)

**Tableau 51 : Répartition des patientes de la population d'étude selon le mode de contraception utilisé (n=714)**

Contraception	n (%)
Pas de contraception	367 (51.4)
Œstro-Progestatifs oraux	303 (42.4)
Progestatifs oraux seuls	24 (3.4)
Autre	20 (2.8)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif ; autre : correspond aux DIU, ligature de trompes et hystérectomie)

**d. Syndromes dépressifs :**

Sur l'ensemble de la population, elle est retrouvée dans 37.8% des patientes (270 patientes). 12.2% des patientes ont un score entre 17 et 20 correspondant à une dépression légère. Près de 20% (139 patientes) ont une dépression modérée. 6% (44 patientes) ont une dépression grave à extrême. **(Tableau 52)**

**Tableau 52 : Répartition des patientes selon le score de Beck (Beck Depression Index (BDI))**

Beck Depression Inventory Score	n (%)
< 17	444 (62.2)
17 – 20	87 (12.2)
21 – 30	139 (19.5)
31 – 40	41 (5.7)
≥ 41	3 (0.4)
Total	714 (100.0)

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

En considérant les différentes classes d'âge, la fréquence de la dépression n'apparaît pas différente. Elle oscille entre 30 et 40% selon les classes d'âge considérées. **(Tableau 53)** 40.2% des patientes obèses présentent un syndrome dépressif. Cette fréquence est plus importante que pour les patientes en surpoids ou de poids normal. ( $p = 0.44$ ) **(Tableau 53)**

Par rapport aux différents facteurs de risque cardio-vasculaires, les patientes ayant une HTA ont plus souvent un syndrome dépressif, de même que les patientes sédentaires, ou dyslipidémiques ( $p < 10^{-3}$ ). La dépression est également plus fréquente dans le groupe exposé au tabagisme passif en comparaison avec le groupe sans aucune forme de tabagisme ( $p < 10^{-3}$ ). **(Tableau 53)**

La dépression est plus fréquente à mesure que la durée du diabète augmente. Le groupe de patientes dont le diabète est connu depuis moins de 5 ans comprend 29.6% de patientes ayant un syndrome dépressif. Elles sont 37.8% dans le groupe de patientes dont l'ancienneté du diabète est de 5 à 9 ans, 39% des patientes dont le diabète évolue depuis 10 à 14 ans. Un syndrome dépressif est retrouvé ensuite chez plus de la moitié des patientes dont le diabète a une ancienneté de 15 ans et plus ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 53**)

La dépression est également plus fréquente parmi les patientes dont le diabète est déséquilibré. Elle est en effet enregistrée pour 46.1% des patientes dont l'HbA1c est supérieure ou égale à 8% versus 25.7% des patientes dont l'HbA1c est inférieure à 7%. La différence est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 53**)

**Tableau 53** : Répartition de la dépression selon les différents FDR CV et les complications diabétiques micro-vasculaires

Classes d'âge (ans)	Dépression (Non) n (%)	Dépression (Oui) n (%)	Total n (%)	p
30 – 39	13 (65.0)	7 (35.0)	20 (100.0)	0.29
40 – 49	85 (70.3)	36 (29.7)	121 (100.0)	
50 – 59	151 (61.6)	94 (38.4)	245 (100.0)	
60 – 69	134 (58.3)	96 (41.7)	230 (100.0)	
≥ 70	61 (62.3)	37 (37.7)	98 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>				
< 25	68 (63.6)	39 (36.4)	107 (100.0)	0.44
25 – 29.9	169 (64.9)	92 (35.1)	261 (100.0)	
≥ 30	207 (59.8)	139 (40.2)	346 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>HTA</b>				
Non	194 (74.1)	68 (25.9)	262 (100.0)	< 10 <sup>-3</sup>
Oui	250 (55.3)	202 (44.7)	452 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Sédentarité</b>				
Non	182 (73.4)	66 (26.6)	248 (100.0)	< 10 <sup>-3</sup>
Oui	262 (56.2)	204 (43.8)	466 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Dyslipidémie</b>				
Non	261 (71.5)	104 (28.5)	365 (100.0)	< 10 <sup>-3</sup>
Oui	183 (52.2)	166 (47.8)	349 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Tabac</b>				
Non	402 (68.4)	186 (31.6)	588 (100.0)	< 10 <sup>-3</sup>
Oui (passif/actif)	42 (33.3)	84 (66.7)	126 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Durée du diabète (années)</b>				
< 5 ans	183 (70.4)	77 (29.6)	260 (100.0)	< 10 <sup>-3</sup>
5 – 9 ans	125 (62.2)	76 (37.8)	201 (100.0)	
10 – 14 ans	75 (61.0)	48 (39.0)	123 (100.0)	
≥ 15 ans	61 (46.9)	69 (53.1)	130 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>HbA1c (%)</b>				
< 7	136 (74.3)	47 (25.7)	183 (100.0)	< 10 <sup>-3</sup>
7 – 7.9	111 (66.5)	56 (33.5)	167 (100.0)	
≥ 8	197 (63.9)	167 (46.1)	364 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>444 (62.2)</b>	<b>270 (37.8)</b>	<b>714 (100.0)</b>	

(% : Pourcentage ; HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; HTA : Hypertension Artérielle ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

Concernant les complications micro-vasculaires, la fréquence de la dépression est légèrement supérieure dans le groupe de patientes n'ayant pas de rétinopathie diabétique (50%) versus le groupe de patientes ayant une rétinopathie diabétique (44.6%) ( $p=0.004$ ).

**(Tableau 54)**

Elle est beaucoup plus fréquente dans le groupe de patientes ayant une albuminurie significative en comparaison au groupe normoalbuminurique (51.6% versus 29%). La différence est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ) **(Tableau 54)**. Il en est de même pour la neuropathie périphérique. La dépression est retrouvée chez 59.5% des patientes ayant un score DN4  $\geq 4$  versus 37.2% des patientes ayant un score  $< 4$  ( $p < 10^{-3}$ ). Elle est présente chez 46.8% des patientes ayant une anomalie de perception du monofilament versus 35.8% pour le groupe ne présentant pas d'anomalie de perception du monofilament ( $p = 0.03$ ).

**(Tableau 54)**

**Tableau 54 : Répartition de la dépression selon les complications diabétiques micro-vasculaires.**

Rétinopathie diabétique	Dépression (Non) n (%)	Dépression (Oui) n (%)	Total n (%)	p
Non	304 (50.0)	152 (50.0)	456 (100.0)	<b>0.004</b>
Oui	129 (55.4)	104 (44.6)	233 (100.0)	
Total	433 (62.8)	256 (37.8)	689 (100.0)	
<b>Albuminurie (mg/24h)</b>				
< 30	308 (71.0)	126 (29.0)	434 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
$\geq 30$	136 (48.4)	143 (51.6)	277 (100.0)	
Total	444 (62.3)	269 (37.7)	713 (100.0)	
<b>Score DN4</b>				
< 4	377 (62.8)	176 (37.2)	473 (100.0)	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
$\geq 4$	66 (50.5)	94 (59.5)	158 (100.0)	
Total	443 (62.1)	270 (37.9)	713 (100.0)	
<b>Perception au monofilament</b>				
Oui	378 (64.2)	210 (35.8)	588 (100.0)	<b>0.03</b>
Non	67 (53.2)	59 (46.8)	126 (100.0)	
Total	444 (62.2)	270 (37.8)	714 (100.0)	

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

**e. Hypothyroïdie :**

Un antécédent d’hypothyroïdie traitée est retrouvé chez 8.1% des patientes de l’étude (58 patientes). La fréquence de l’hypothyroïdie infra-clinique dans la population d’étude est de 12.2%. **(Tableau 55)**

**Tableau 55 : Fréquence de l’hypothyroïdie et de l’hypothyroïdie infra-clinique (HIC)**

<b>Hypothyroïdie avérée</b>	<b>n (%)</b>
Non	656 (91.9)
Oui	58 (8.1)
<b>Total</b>	<b>714 (100.0)</b>
<b>Hypothyroïdie infra-clinique</b>	<b>n (%)</b>
Oui	87 (12.2)
Non	627 (87.8)
<b>Total</b>	<b>714 (100.0)</b>

(% : Pourcentage ; n : Effectif)

L’hypothyroïdie infra-clinique est mise en évidence respectivement chez 5% des patients de 30 à 39 ans, puis 9.9% des patientes de 40 à 49 ans, puis 10.2% des patientes de 50 à 59 ans, puis 14.8% des patientes de 60 à 69 ans puis 15.3% des patientes âgées de 70 ans et plus. La différence n’est cependant pas statistiquement significative ( $p = 0.31$ ). Elle croît également avec l’ancienneté du diabète, mais cette différence n’est pas statistiquement significative ( $p = 0.50$ ). Les patientes en HIC sont plus souvent déséquilibrées. La différence est statistiquement significative ( $p = 0.02$ ). **(Tableau 56)**

Sa fréquence est globalement similaire selon les différentes classes d’IMC considérées, de même que la répartition selon la présence ou non d’une HTA ( $p = 0.77$  et  $p = 0.48$ , respectivement). La dyslipidémie est par ailleurs plus fréquente en présence d’une HIC ( $p = 0.001$ ). **(Tableau 56)**

**Tableau 56** : Répartition des patientes selon la présence ou non d'une HIC, et les différents FDR CV et les complications diabétiques micro-vasculaires

Classes d'âge (ans)	HIC (Non) n (%)	HIC (Oui) n (%)	Total n (%)	p
30 – 39	19 (95.0)	1 (5.0)	20 (100.0)	0.31
40 – 49	109 (90.1)	12 (9.9)	121 (100.0)	
50 – 59	220 (89.8)	25 (10.2)	245(100.0)	
60 – 69	196 (85.2)	34 (14.8)	230 (100.0)	
≥ 70	83 (84.7)	15 (15.3)	98 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>627 (87.8)</b>	<b>87 (12.2)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>				
< 25	94 (87.9)	13 (12.1)	107 (100.0)	0.77
25 – 29.9	232 (88.9)	29 (11.1)	261 (100.0)	
≥ 30	301 (87.0)	45 (13.0)	346 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>627 (87.8)</b>	<b>87 (12.2)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>HTA</b>				
Non	233 (88.9)	29 (11.1)	262 (100.0)	0.48
Oui	394 (87.2)	58 (12.8)	452 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>627 (87.8)</b>	<b>87 (12.2)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Sédentarité</b>				
Non	222(89.5)	26 (10.5)	248 (100.0)	0.31
Oui	405 (84.9)	61 (15.1)	466 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>627 (87.8)</b>	<b>87 (12.2)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Dyslipidémie</b>				
Non	335 (91.1)	30 (8.9)	365 (100.0)	<b>0.001</b>
Oui	292 (83.7)	57 (16.3)	349 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>627 (87.8)</b>	<b>87 (12.2)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>Ancienneté du diabète (années)</b>				
< 5	232 (89.2)	28 (10.8)	260 (100.0)	0.50
5 – 9	179 (87.7)	22(12.3)	201 (100.0)	
10 – 14	106 (86.2)	17 (13.8)	123 (100.0)	
≥ 15	110 (84.6)	20 (15.4)	130 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>627 (87.8)</b>	<b>87 (12.2)</b>	<b>714 (100.0)</b>	
<b>HbA1c (%)</b>				
< 7	171 (93.5)	12 (6.5)	183 (100.0)	<b>0.02</b>
7 – 7.9	146 (87.4)	21 (12.6)	167 (100.0)	
≥ 8	310 (85.2)	54 (14.8)	362 (100.0)	
<b>Total</b>	<b>627 (87.8)</b>	<b>87 (12.2)</b>	<b>714 (100.0)</b>	

(% : Pourcentage ; HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; HTA : Hypertension Artérielle ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

L'HIC est significativement plus fréquente dans le groupe de patientes albuminuriques versus groupe de patientes non albuminuriques (17.6% versus 8.7%,  $p < 10^{-3}$ ), ainsi que chez les patientes ayant une neuropathie périphérique recherchée à l'aide du score DN4 (16.9% versus 10.8%,  $p = 0.04$ ). Il n'apparaît pas de relation entre HIC et la présence d'une rétinopathie diabétique ni avec la présence d'une anomalie du test au monofilament ( $p = 0.19$  et  $p = 0.62$  respectivement) (**Tableau 57**)

**Tableau 57** : Répartition des patientes selon la présence ou non d'une HIC, et les complications diabétiques micro-vasculaires

Rétinopathie diabétique	HIC (Non) n (%)	HIC (Oui) n (%)	Total n (%)	p
Non	405 (88.8)	51 (11.2)	456 (100.0)	0.19
Oui	199 (85.4)	34 (14.6)	233 (100.0)	
Total	604 (87.7)	85 (12.3)	689 (100.0)	
Albuminurie (mg/24h)				
< 30	396 (91.3)	38 (8.7)	434 (100.0)	< $10^{-3}$
≥ 30	230 (82.4)	49 (17.6)	279 (100.0)	
Total	626 (87.8)	87 (12.2)	713 (100.0)	
Score DN4				
< 4	493 (89.2)	60 (10.8)	553 (100.0)	<b>0.04</b>
≥ 4	133 (83.1)	27 (16.9)	158 (100.0)	
Total	626 (87.8)	87 (12.2)	713 (100.0)	
Perception au monofilament				
Non	109 (86.5)	17 (13.5)	126 (100.0)	0.62
Oui	518 (88.1)	70 (11.9)	588 (100.0)	
Total	627 (87.8)	87 (12.2)	714 (100.0)	

(% : Pourcentage; n : Effectif)

## 2. Données spécifiques aux cas:

Dans le groupe des patientes ayant un antécédent d'ECV : **(Tableau 58)**

- 77.2% des patientes ont subi un évènement coronarien : Il s'agit dans 45.35% des cas de SCA (100 patientes) et dans 54.64% d'angor avéré (83 patientes).
- 5.5% ont eu un AIT/AVC. Il s'agit de 8 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique, 3 accidents ischémiques transitoires et 2 cas d'accident vasculaire hémorragique.
- 6.3% une AOMI.
- 11% avaient cumulé au moins 2 ECV.

**Tableau 58 : Répartition des patientes selon le type d'évènement présenté**

Type d'ECV	Effectifs	Pourcentage
Angor	100	42.2
SCA	83	35.0
AVC		
– Hémorragique	2	0.8
– Ischémique	8	3.4
– AIT	3	1.3
AOMI	15	6.3
2 ECV	26	11.0
<b>Total</b>	<b>237</b>	<b>100.0</b>

(AIT : Accident Ischémique Transitoire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie des membres Inférieurs ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; SCA : Syndrome Coronaire Aigu)

La fréquence des ECV respectivement des maladies coronaires, des AVC et des AOMI augmente avec l'âge, puis diminue pour les patientes les plus âgées sauf pour les patientes ayant une AOMI dont la fréquence continue d'augmenter. **(Tableau 59)**

**Tableau 59 : Distribution des patientes avec ECV selon les classes d'âge**

Classes d'âge (ans)	Maladie coronaire n(%)	AVC n(%)	AOMI n(%)	2 ECV n(%)	Total n(%)
30 – 39	2 (66.6)	0	1 (33.3)	0 (0)	3 (100.0)
40 – 49	17 (70.8)	2 (8.4)	3 (12.5)	2 (8.4)	24 (100.0)
50 – 59	67 (77.9)	5 (5.9)	4 (4.7)	10 (11.5)	86 (100.0)
60 – 69	70 (81.4)	6 (7.0)	4 (4.7)	6 (6.9)	86 (100.0)
≥ 70	27 (71.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	8 (21.1)	38 (100.0)
<b>Total</b>	<b>183 (77.2)</b>	<b>13 (5.5)</b>	<b>15 (6.3)</b>	<b>26 (11.0)</b>	<b>237 (100.0)</b>

( % : Pourcentage ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie des membres Inférieurs ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

## 2. Etude comparative entre les groupes de patientes avec et sans évènement cardio-vasculaire

Cette partie présente les résultats de la comparaison des caractéristiques des 2 groupes de patientes cas et témoins. Pour rappel, les patientes du groupe « cas » sont des patientes DT2 ayant un ECV, celles du groupe témoin ou contrôle sont des patientes DT2 n'ayant pas subi d'ECV. Les comparaisons portent sur les caractéristiques épidémiologiques des 2 groupes, les caractéristiques anthropométriques, le diabète, puis les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques et les facteurs particuliers.

### 1. Etude comparative des cas et des témoins selon leurs caractéristiques épidémiologiques :

#### 1.1. Comparaison des groupes de patientes avec et sans ECV selon l'âge :

Les patientes du groupe ayant un ECV ont une moyenne d'âge de 61.27 ans (ET = 9.10) versus 58.40 ans (ET = 10.38) pour les patientes du groupe témoin ( $p = 0.028$ ).

La répartition des patientes par classes d'âge met en évidence une représentation plus importante des patientes âgées de 50 ans et plus (88.6% des patientes) dans le groupe avec ECV en comparaison avec le groupe témoin. (**Tableau 60**)

**Tableau 60** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » par classes d'âge

Classes d'âge (ans)	Témoin (ECV-) n (%)	Cas (ECV+) n (%)
30 – 39	17 (3.6)	3 (1.3)
40 – 49	97 (20.3)	24 (10.1)
50 – 59	159 (33.3)	86 (36.3)
60 – 69	144 (30.2)	86 (36.3)
≥ 70 ans	60 (12.6)	38 (16.0)
Total	477 (100.0)	237 (100.0)

( $p = 0.003$ ) (% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

## 1.2. Comparaison des groupes de patientes selon leur situation socio-professionnelle :

69.3% des patientes de la population d'étude sont mariées, 24.9% sont divorcées ou veuves. Parmi les cas, 73 % des patientes sont mariées, 67.5% le sont parmi les témoins. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ( $p = 0.06$ ).

94.1% des patientes de la population d'étude sont femmes au foyer. Seules 4.5% ont un emploi et 1.4% sont retraitées. Parmi les témoins, 92.9% sont femmes au foyer ; 5.2% ont un emploi et 1.9% sont retraitées versus, 96.6%, 3% et 0.4% respectivement pour les patientes ayant subi un ECV ( $p = 0.10$ ). **(Tableau 61)**

**Tableau 61** : Situation familiale et professionnelle des patientes des groupes « cas » et « témoins » (n = 714)

Situation familiale	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)	OR	IC à 95%	p
Mariée	322 (67.5)	173 (73.0)	1	-	0.06
Célibataire	34 (7.1)	7 (3.0)	0.38	0.16 – 0.88	
Divorcée/veuve	111 (25.4)	57 (24.0)	0.88	0.61 – 1.26	
<b>Situation professionnelle</b>					
Active	25 (5.2)	7 (3.0)	1	-	0.10
Inactive	443 (92.9)	229 (96.6)	1.84	0.79 – 4.33	
Retraitée	9 (1.9)	1 (0.4)	0.40	0.04 – 3.69	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

### Synthèse :

*Les patientes du groupe avec ECV sont significativement plus âgées que les patientes du groupe témoins. L'OR associé à l'âge est estimé à 1.03 (IC à 95% : 1.01 - 1.05),  $p < 10^{-3}$ .*

*Il n'existe pas de différence significative de répartition des patientes des 2 groupes selon leur situation familiale et socio-professionnelle. Les OR bruts respectifs associés sont de 0.38 (IC à 95% : 0.16 – 0.88) pour les patientes célibataires et de 0.88 (IC à 95% : 0.61 – 1.26) pour les patientes veuves ou divorcées. Les femmes au foyer ont un OR brut estimé à 1.84 (IC à 95% : 0.79 – 4.33). Il est estimé à 0.40 (IC à 95% : 0.04 – 3.69) pour les patientes retraitées.*

## 2. Comparaison des caractéristiques anthropométriques des groupes de cas et témoin :

### 2.1. Indice de Masse Corporelle :

L'IMC moyen est de 30.51 kg/m<sup>2</sup> (ET = 5.52) chez les patientes ayant un ECV comparé aux patientes témoins où il est en moyenne de 29.97 kg/m<sup>2</sup>(ET = 4.99). La différence de répartition est non significative (p = 0.19).

54% des patientes ayant un antécédent d'ECV est obèse. 45.7% des patientes du groupe témoins le sont également. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes (p = 0.065) (**Tableau 62**)

**Tableau 62** : Distribution des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon leur IMC

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	ECV (-) n (%)	ECV (+) n (%)	OR	IC à 95%	p
< 25	71 (14.9)	36 (15.2)	Réf	-	<b>0.065</b>
25 – 29.9	188 (39.4)	73 (30.8)	0.76	0.47 – 1.24	
≥ 30	218 (45.7)	128 (54.0)	1.16	0.73 – 1.83	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement cardio-vasculaire ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; n : Effectif)

### 2.2. Tour de taille :

#### ❖ *Tour de taille moyen :*

Le tour de taille moyen chez les patientes avec un ECV est de 103.04 cm (ET = 11.99) ; il est en moyenne de 100.55 cm (ET = 11.78) chez les patientes sans ECV. La différence est statistiquement significative (p = 0.008).

#### ❖ *Répartition des patientes dans les 2 groupes selon la présence d'une obésité abdominale :*

**Tableau 63** : Distribution des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon leur tour de taille

Obésité abdominale (NCEP ATP III)	ECV (-) n (%)	ECV (+) n (%)	OR	IC à 95%	p
Non	54 (11.3)	40 (16.9)	Réf	-	<b>0.04</b>
Oui	423 (88.7)	197 (83.1)	1.59	1.02 – 2.48	
Obésité abdominale (IDF)					
Non	22 (4.6)	3 (1.3)	Réf	-	<b>0.022</b>
Oui	455 (95.4)	234 (98.7)	3.77	1.11 – 12.73	

L'obésité abdominale intéresse plus de 80% des patientes des 2 groupes avec un tour de taille > 88 cm (Définition du NCEP-ATPIII). L'obésité abdominale est retrouvée avec une plus grande fréquence dans le groupe témoin par rapport au groupe de cas ( $p = 0.04$ ). **(Tableau 63)**

Lorsque la définition de l'obésité abdominale par l'IDF est utilisée, il s'avère que 96.5% des patientes présentent une obésité abdominale. Elle intéresse la quasi-totalité des patientes du groupe avec ECV (98.7%). Dans le groupe témoin, elle est également prédominante puisque seules 4.6% des patientes ont un tour de taille < 80 cm ( $p = 0.022$ ). **(Tableau 63)**

### **Synthèse :**

*Il n'y a pas de différence significative de répartition des patientes dans les 2 groupes selon les classes d'IMC des patientes ( $p=0.065$ ). L'OR associé aux patientes en surpoids est de 0.76 (IC à 95% : 0.47 – 1.24), celui des patientes obèses de 1.16 (IC à 95% : 0.73 – 1.83) par rapport aux patientes de poids normal.*

*L'obésité abdominale est significativement plus fréquente dans le groupe de patientes ayant un ECV selon les 2 définitions utilisées ( $p < 0.05$ ). L'OR brut associé à l'obésité abdominale avec l'utilisation de la définition du NCEP-ATP III est de 1.59 (IC à 95% : 1.02 – 2.48), l'OR associé à l'obésité abdominale avec l'utilisation de la définition de l'IDF est de 3.77 (IC à 95% : 1.11 – 12.73).*

### 3. Etude comparative des cas et des témoins selon les caractéristiques de diabète :

#### 3.1. Répartition des patientes selon l'ancienneté du diabète :

❖ *Durée moyenne du diabète selon les groupes de patientes avec et sans ECV :*

L'ancienneté moyenne du diabète dans notre population d'étude est de 9.43 ans (ET = 7.47). Les patientes ayant un ECV ont une durée d'évolution du diabète significativement plus longue que les patientes sans ECV ( $p < 10^{-3}$ ). Elle est de 11.83 ans (ET = 8.1) et de 8.24 ans (ET = 6.28) respectivement dans le groupe avec ECV et sans ECV.

❖ *Répartition des patientes selon l'ancienneté du diabète par classes de 5 ans :*

36.4% des patientes ont un diabète de moins de 5 ans d'évolution. Les patientes du groupe témoin y sont plus fréquentes, représentant près de 41.9% des patientes du groupe témoin, comparativement au groupe de cas, où elles ne représentent que 25.3% de l'effectif de ce groupe de cas.

201 patientes, soit 28.2% de notre population d'étude, ont une ancienneté de diabète de 5 à 10 ans. Cela représente 28.9% de l'effectif des patientes du groupe témoin et 26.6% de l'effectif du groupe de cas respectivement.

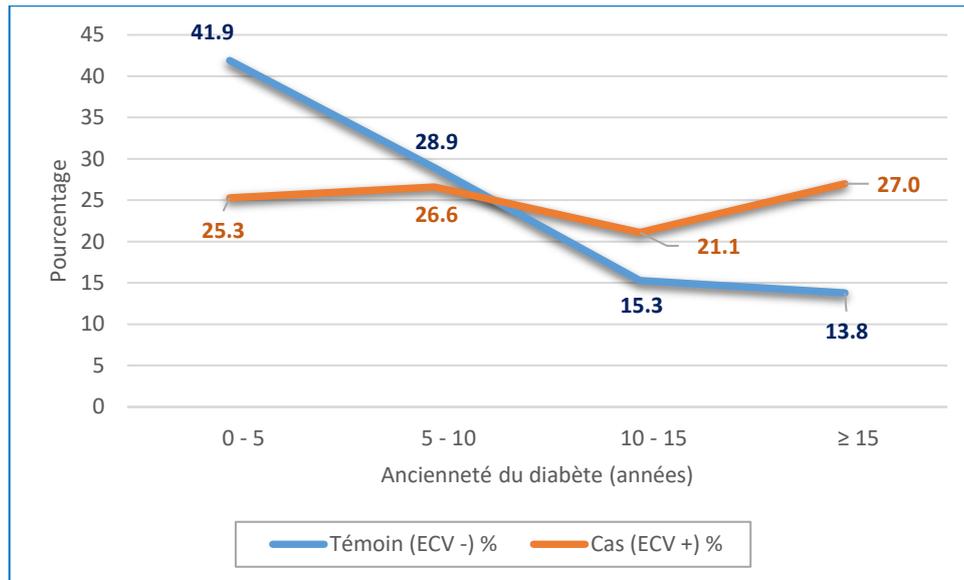
Enfin, 35.4% des patientes de notre population d'étude ont un diabète évoluant depuis 10 ans ou plus, ce qui représente 29.1% des patientes du groupe témoin et près de la moitié (48.1%) des patientes du groupe de cas. **(Tableau 64, Figure 12)**

**Tableau 64 : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon l'ancienneté du diabète.**

Durée du diabète (ans)	Témoin (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)	OR	IC à 95%	p
0 - 5	200 (41.9)	60 (25.3)	Réf	-	<b><math>p &lt; 10^{-3}</math></b>
5 - 9	138 (28.9)	63 (26.6)	1.52	1.00 - 2.30	
10 - 14	73 (15.3)	50 (21.1)	2.28	1.44 - 3.62	
≥ 15	66 (13.8)	64 (27.0)	3.23	2.06 - 5.06	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; IC : Intervalle de Confiance ; n : Effectif)

La différence de répartition entre les groupes est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ).



**Figure 1 :** Répartition des patientes avec et sans ECV selon l'ancienneté du diabète

### 3.2. Répartition des patientes selon les types de traitements du diabète :

84.4% des patientes de notre population d'étude est sous 1 ou 2 traitements antidiabétiques. La répartition est globalement similaire entre les 2 groupes de patientes par rapport au nombre de traitements prescrits. 85.2% des patientes du groupe de cas est sous mono ou bithérapie antidiabétique versus 83.8% des patientes des patientes du groupe témoin. La différence n'est pas statistiquement significative. (*Tableau 65*)

**Tableau 65 :** Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le nombre de traitements pris (ADO et insuline)

Nombre de traitements	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)
0	5 (1.0)	0 (0.0)
1	198 (41.5)	95 (40.1)
2	202 (42.3)	107 (45.1)
3	62 (13.0)	35 (14.8)
≥ 4	3 (0.6)	0 (0.0)
Ind.	7 (1.5)	0 (0.0)
<b>Total</b>	<b>477 (100.0)</b>	<b>237 (100.0)</b>

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

Plus d'un tiers (34.4%) des patientes du groupe témoin sont sous 1 seul ADO, alors qu'elles ne sont que 22.4% des patientes du groupe de cas. La fréquence d'un traitement insuliniq ue avec ou sans autre ADO est de 48.1%. Elle est d'environ 60% dans le groupe avec ECV vs 43% pour le groupe témoin. 40% des patientes du groupe ECV sont uniquement sous ADO versus 57% pour le groupe témoin. **(Tableau 66)**

**Tableau 66 : Type de traitement antidiabétique dans les groupes de patientes avec et sans ECV.**

Type de traitement	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)
Aucun traitement	5 (1.0)	0 (0.0)
1 ADO	164 (34.4)	53 (22.4)
2 ADO	93 (19.5)	37(15.6)
3 ADO	3 (0.6)	1 (0.4)
1 insuline	34 (7.1)	42 (17.7)
1 ADO + insuline	121 (25.4)	55 (23.2)
Basal bolus ± ADO	38 (8.0)	38 (16.0)
2 ADO + insuline	12 (2.5)	11 (4.6)
Ind.	7 (1.5)	0 (0.0)
Total	477 (100.0)	237 (100.0)

(% : Pourcentage ; ADO : Antidiabétique oral ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

### 3.3. Répartition des patientes selon leur équilibre glycémique :

#### ❖ Moyennes des glycémies à jeun et HbA1c :

Dans le groupe de patientes « cas » avec ECV, la moyenne de glycémie à jeun est de 2.05 g/l (0.68). La moyenne de la glycémie à jeun dans le groupe témoin, sans ECV, est de 1.70 g/l (ET = 1.01), ( $p < 10^{-3}$ ).

Dans le groupe de patientes avec ECV, la moyenne d'HbA1C est de 9.18% (ET = 1.91). La valeur moyenne de l'HbA1c dans le groupe de patientes sans ECV est de 8.25% (ET = 2.01) ( $p < 10^{-3}$ ). L'OR brut est de 1.25 (IC à 95% : 1.15 – 3.53).

❖ Répartition des patientes dans les groupes cas et témoins selon les classes d'HbA1c :

Seules 25.6% des patientes ont une HbA1c inférieure à 7% ; la moitié des patientes ont une HbA1c supérieure ou égale à 8%. Chez les patientes sans ECV, 32.1% des patientes ont une HbA1c inférieure 7% contre seulement 12.7% du groupe des « cas ». Environ deux tiers des patientes ayant un ECV ont une HbA1c supérieure ou égale à 8% contre seulement 42.8% des patientes du groupe témoin. La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 67**)

**Tableau 67** : Répartition des patientes dans les 2 groupes en fonction de leur taux d'HbA1c

HbA1c (%)	Témoins (ECV-) n (%)	Cas (ECV+) n (%)	OR	IC à 95%	p
< 7	153 (32.1)	30 (12.7)	Réf	-	$< 10^{-3}$
7 – 7.9	120 (25.2)	47 (19.8)	1.99	1.19 – 3.35	
≥ 8	204 (42.8)	160 (67.5)	4.00	2.57 – 6.23	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; IC : Intervalle de Confiance ; n : Effectif)

**Synthèse :**

La répartition des patientes dans chacun des 2 groupes est significativement différente en considérant les paramètres tels que l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique. Ainsi, les OR associés, avec comme classe de référence le diabète d'une durée d'évolution connue inférieure à 5 ans, sont respectivement de 1.52 (1.00 -2.30) lorsque la durée du diabète est entre 5 et 9 ans, de 2.28 (IC à 95% : 1.44 – 3.62) lorsque l'ancienneté du diabète se situe entre 10 et 14 ans et de 3.23 (IC à 95% : 2.06 – 5.06) lorsque le diabète évolue depuis 15 ans et plus. L'OR associé au risque d'ECV est de 1.99 (IC à 95% : 1.19 – 3.35) chez les patientes moyennement équilibrées (HbA1c entre 7 et 7.9%) et de 4.00 (IC à 95% : 2.57 – 6.23) chez les patientes très déséquilibrées (HbA1c supérieure ou égale à 8%).

### 3.4. Etude comparative des complications diabétiques microvasculaires :

- ❖ Répartition des patientes dans les 2 groupes selon la présence d'une rétinopathie diabétique :

La fréquence globale de la rétinopathie diabétique est de 32.6% (233 patientes). 25 données sont manquantes. La fréquence de la rétinopathie au sein du groupe des cas est estimée à 40.9% (97 patientes) versus 28.5% dans le groupe témoin (136 patientes), ( $p < 10^{-3}$ ). (Tableau 68)

**Tableau 68** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la présence d'une complication micro-vasculaire

Rétinopathie diabétique	Témoins (ECV-) n (%)	Cas (ECV+) n (%)	OR	IC à 95%	p
Non	335 (70.2)	121 (51.1)	Réf	-	$< 10^{-3}$
Oui	136 (28.5)	97 (40.9)	1.97	1.41 – 2.76	
<b>Albuminurie (mg/24h)</b>					
< 30	353 (74.0)	81 (34.2)	Réf	-	$< 10^{-3}$
30 - 299	116 (24.3)	150 (63.3)	5.63	4.00 – 7.93	
≥ 300	7 (1.5)	6 (2.5)	3.73	1.22 – 11.41	
<b>Perception monofilament</b>					
Oui	416 (87.2)	171 (72.2)	Réf	-	$< 10^{-3}$
Non	61 (12.8)	65 (27.4)	2.59	1.75 – 3.83	
<b>Score DN4</b>					
< 4	412 (86.4)	141 (61.6)	Réf	-	$< 10^{-3}$
≥ 4	64 (13.4)	96 (40.5)	4.38	3.02 – 6.34	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

- ❖ Comparaison des groupes de patientes selon l'albuminurie :

L'estimation de l'albuminurie a été réalisée quantitativement sur un recueil d'urines de 24 heures. Parmi le groupe de patientes ayant eu un ECV cas, la micro-albuminurie est présente dans 63.3% des cas (150 patientes), elle est ≥ 300 mg/24 h dans 2.5% des cas (6 patientes). Parmi les témoins, la micro-albuminurie est retrouvée chez 24.4% des patientes (116 patientes) ; la macro-albuminurie est présente chez 1.5% des patientes (7 patientes) de ce même groupe. La différence de répartition entre les 2 groupes est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). (Tableau 68)

Le taux moyen de fuite urinaire d'albumine est significativement plus élevé dans le groupe de patientes avec ECV comparativement aux patientes du groupe témoin. Il est respectivement de 75.14 mg/24h dans le groupe de cas versus 36.90 mg/24h dans le groupe témoin ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 69**)

**Tableau 69** : Taux moyen d'albuminurie dans les groupes « cas » et « témoins » (n=713)

Albuminurie (mg/24h)	Témoins (ECV -)	Cas (ECV +)	Total
Moyenne (ET)	36.90 (87.46)	75.14 (82.64)	49.61 (87.7)
IC à 95%	29.68 – 45.28	65.52 – 87.41	43.48 – 56.70

( $p < 10^{-3}$ ) (ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; ET : Ecart-Type ; Moy : Moyenne ; IC à 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; Taux moyen d'albuminurie des 24 heures en mg/24h).

❖ *Répartition des patientes selon la présence ou non d'une neuropathie périphérique :*

▪ *Perception du monofilament :*

17.6% des patientes présentent un trouble de la sensibilité (126 patientes). Dans le groupe des patientes avec un ECV, elles sont 27.4% (65 patientes) à présenter ce trouble de la sensibilité vs 12.8% (61 patientes) dans le groupe témoin. ( $p < 10^{-3}$ ) (**Tableau 68**)

▪ *Score DN4 :*

Une neuropathie périphérique est retrouvée dans 22.4% de notre population d'étude (soit 160 patientes). Elle est retrouvée dans le groupe témoin avec une fréquence de 13.4% versus 40.5% dans le groupes de patientes cas ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 68**)

**Synthèse :**

*La répartition des complications diabétiques est différente entre les 2 groupes de patientes avec et sans ECV. Elles sont significativement plus fréquentes dans le groupe de patientes ayant un ECV. L'OR associé à la présence d'une néphropathie est de 5.63 (4.00 – 5.93) pour la micro-albuminurie, de 3.73 (IC à 95% : 1.22 – 11.41) pour la macro-albuminurie. La rétinopathie diabétique est également significativement associée avec un OR brut estimé à 1.97 (1.41 – 2.76). Enfin, l'OR associé à la présence d'une neuropathie périphérique décelée par le test au monofilament est de 2.59 (IC à 95% : 1.75 – 3.83).*

#### 4. Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires dans les groupes cas et témoins:

##### 4.1. L'hypertension artérielle dans les groupes avec et sans ECV:

❖ *Fréquence de l'HTA dans chacun des 2 groupes de patientes :*

54.1% des patientes sans antécédent d'ECV est hypertendue, d'une durée moyenne de 9.36 années. Elles sont 81.9% à être hypertendues dans le groupe de patientes ayant eu un ECV, d'une durée moyenne de 10.40 ans (ET = 6.93).

La différence de fréquence entre les groupes est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). La différence en termes d'ancienneté de l'HTA n'est pas statistiquement significative ( $p = 0.11$ ). (**Tableau 70**)

**Tableau 70** : Distribution de l'HTA selon le statut des patientes (n=714)

HTA	Témoins (ECV -)		Cas (ECV +)	
	n (%)	Ancienneté* (ET)	n (%)	Ancienneté* (ET)
Non	219 (45.9)	-	43 (18.1)	-
Oui	258 (54.1)	9.36 (6.51)	194 (81.9)	10.40 (6.93)
Total	477 (100.0)		237 (100.0)	

\*Ancienneté de l'HTA en années. Ancienneté de l'HTA  $p = 0.11$ , Fréquence de l'HTA :  $p < 10^{-3}$  (% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; ET : Ecart-Type ; n : Effectif)

L'OR brut associé à l'HTA est estimé à 3.83 (IC à 95% : 2.62 – 5.58),  $p < 10^{-3}$ .

❖ *Pression artérielle moyenne dans chacun des 2 groupes de patientes :*

La pression artérielle moyenne systolique et diastolique des 2 groupes de patientes est différente. Elle est significativement plus élevée chez les patientes avec ECV où elle est de 140.8 mm Hg pour la pression artérielle systolique et 79.6 mm Hg pour la pression artérielle diastolique versus 133.4 mm Hg et 76.7 mm Hg pour les patientes contrôles sans ECV.

(**Tableau 71**)

**Tableau 71 : Pressions artérielles moyennes selon le statut des patientes**

Pression artérielle moyenne (mm Hg)	Témoins (ECV -) Moyenne (ET)	Cas (ECV+) Moyenne (ET)	p
PA Systolique	133.40 (18.57)	140.79 (17.34)	< 10 <sup>-3</sup>
PA Diastolique	76.73 (10.56)	79.61 (8.61)	< 10 <sup>-3</sup>

(ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; ET : Ecart-Type)

❖ *Nombre moyen de traitements antihypertenseurs dans chacun des 2 groupes de patientes :*

Les patientes avec ECV ont un nombre de traitement d’antihypertenseurs significativement plus important que les patientes du groupe témoin (p = 0.014). (**Tableau 72**)

**Tableau 72 : Nombre d’antihypertenseurs prescrits chez les patientes selon leur statut.**

Nombre de traitements anti-HTA	Témoins (ECV-) n (%)	Cas (ECV +) n (%)
0	1(0.4)	0 (0.0)
1	79 (33.2)	51(26.8)
2	102 (42.9)	68 (35.8)
3	47 (19.7)	57 (30.0)
≥4	9 (3.8)	14 (7.4)
Total	238 (100.0)	190 (100.0)

(p = 0.014) (% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

**4.2. Anomalies lipidiques dans les groupes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins”:**

68.4% des patientes ayant un ATC d’ECV présentent une dyslipidémie (162 patientes) comparativement aux 39.2% (187) patientes du groupe témoin. La différence est statistiquement significative (p < 10<sup>-3</sup>). Parmi les cas, 133 patientes étaient déjà sous statine avant la survenue de leur ECV (56.1%). Parmi les témoins, 159 (33.3%) sont sous statine et 3 (0.6%) sont traitées par fibrates.

▪ *Résultats des explorations d'une anomalie lipidique dans les 2 groupes de patientes :*

Le taux moyen de Cholestérol total chez les patientes ayant eu un ECV est de 1.86 g/l (ET = 0.39) ; il est de 1.93 g/l (ET = 0.41) en moyenne chez les patientes du groupe témoin. La différence est statistiquement significative (p = 0.001).

Le taux de HDL cholestérol moyen est de 0.39 g/l (ET = 0.11) chez les patientes ayant un ECV, comparativement aux patientes sans ECV chez qui le taux moyen est de 0.44 g/l (ET = 0.13) (p < 10<sup>-3</sup>).

Le taux de LDL calculé selon la formule de Friedwald est estimé en moyenne à 1.22 g/l (ET = 0.38) dans le groupe de patientes ayant un ECV et à 1.10 g/l dans le groupe de témoins (ET = 0.36) (p < 10<sup>-3</sup>).

Le taux de triglycérides moyen est estimé, chez les patientes ayant un ECV, 1.60 g/l (ET = 0.40). Chez les témoins, il est en moyenne de 1.46 g/l (ET = 0.63) (p = 0.003). **(Tableau 73)**

**Tableau 73 : Taux moyens des fractions lipidiques selon le statut des patientes**

(g/l)	Cas (ECV+)			Témoins (ECV -)			p
	N	moyenne	ET	n	moyenne	ET	
CT	230	1.93	0.41	471	1.83	0.39	<b>0.001</b>
HDL	227	0.39	0.11	463	0.44	0.13	< 10 <sup>-3</sup>
LDL	227	1.22	0.38	462	1.10	0.36	< 10 <sup>-3</sup>
TG	230	1.60	0.40	472	1.46	0.63	<b>0.003</b>

(CT : Cholestérol Total, ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; ET : Ecart-Type ; HDL : High Density Lipoprotein Cholestérol ; LDL : Low Density Lipoprotein Cholestérol ; TG : Triglycérides)

▪ **Etude des objectifs lipidiques dans les groupes de patientes avec et sans ECV :**

21.1% des patientes du groupe ayant un ECV atteignent un taux de LDL < 1g/l comparativement aux patientes sans ECV chez qui cet objectif est atteint dans 35% des cas. La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ).

Il est à noter que 79.6 % de notre population d'étude ont un HDL < 0.50 g/l. Elles sont majoritairement présentes dans le groupes de patientes ayant un ECV (93% d'entre elles) et représentent 73.0% des patientes du groupe témoin. La différence est statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ).

Près de la moitié des patientes de notre population d'étude a des TG sanguins  $\geq 1,50$  g/l (47.4%). 57.0 % des témoins ont des TG < 1.50 g/l versus 43.5% des patientes du groupe « cas », avec ECV ( $p = 0.001$ ). (**Tableau 74**)

**Tableau 74 : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon les objectifs lipidiques recommandés.**

Cholestérol total (g/l)	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV+) n (%)	OR	IC à 95%	p
< 1.80	225 (47.8)	78 (33.9)	Réf	-	<b>0.001</b>
$\geq 1.80$	246 (52.2)	152 (66.1)	1.78	1.28 – 2.47	
<b>LDL Cholestérol (g/l)</b>					
< 1	167 (35.0)	50 (21.1)	Réf	-	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
$\geq 1$	295 (61.9)	177 (74.7)	2.30	1.60 – 3.31	
<b>HDL cholestérol (g/l)</b>					
$\geq 0.50$	125 (27.0)	16 (7.0)	Réf	-	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
< 0.50	338 (73.0)	211 (93.0)	4.88	2.82 – 8.44	
<b>Triglycérides (g/l)</b>					
< 1.50	269 (57.0)	100 (43.5)	Réf	-	<b>0.001</b>
$\geq 1.50$	203 (43.0)	130 (56.5)	1.72	1.25 -2.37	

(% : Pourcentage ; CT : Cholestérol Total, ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; HDL : High Density Lipoprotein Cholestérol ; LDL : Low Density Lipoprotein Cholestérol ; n : Effectif ; TG : Triglycérides)

#### 4.3. Antécédents familiaux de maladie coronaire dans les groupes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins”:

Parmi les cas, 38.8% (92 patientes) des patientes ayant un ECV ont un antécédent familial de maladie coronaire précoce versus 15.1% (72 patientes) des patientes du groupe sans ECV ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 75**)

**Tableau 75** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon les antécédents d’hérédité familiale coronaire précoce

Antécédents familiaux d’ECV précoce	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)	OR	IC 95%	p
Non	405 (84.9)	92 (61.2)	Réf	-	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
Oui	72 (15.1)	145 (38.8)	3.57	2.48 – 5.13	

( $p < 10^{-3}$ ) (% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

#### 4.4. Etude de la sédentarité dans les groupes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins”:

65.3% des patientes (466) sont sédentaires. Dans le groupe des cas, 84.8% (201) des patientes sont sédentaires vs 55.6% (265) dans le groupe témoin ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 76**)

**Tableau 76** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la sédentarité

Sédentarité	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)	OR	IC à 95%	p
Non	212 (54.4)	36 (5.2)	Réf	-	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
Oui	265 (55.6)	201 (84.8)	4.47	3.00 – 6.65	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

#### 4.5. Tabagisme dans les groupes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins”:

Dans le groupe de patientes ayant un ECV, 32.5% déclarent subir un tabagisme passif à domicile versus 9% (43) patientes dans le groupe témoins ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 77**)

**Tableau 77** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le tabac

	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)	OR	IC à 95%	p
Pas de tabac	430 (90.1)	158 (66.7)	Réf	-	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
Passif	43(9.0)	77 (32.5)	4.87	3.22 – 7.38	
Actif	4 (0.8)	2 (0.8)	1.36	0.25 – 7.50	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

#### Synthèse :

*La répartition des différents FDRCV est différente selon le groupe de patientes considéré. Ils sont significativement plus fréquents chez les patientes ayant un antécédent d’ECV.*

*L’OR brut associé à l’HTA est de 3.83 (IC à 95% : 2.62 – 5.58), celui associé à la présence d’une dyslipidémie de 3.35 (IC à 95% : 2.41 – 4.66). L’OR brut associé au taux de cholestérol total supérieur ou égal à 1.80 g/l est estimé à 1.78 (IC à 95% : 1.28 – 2.47), celui associé à un HDL cholestérol bas (inférieur ou égal à 0.50 g/l) est de 4.88 (IC à 95% : 2.82 – 8.44). Les OR associés à un LDL cholestérol élevé (supérieur ou égal à 1g/l) et à une triglycéridémie élevée (supérieure ou égale à 1.50 g/l) sont respectivement de 2.30 (IC à 95% : 1.60 – 3.31) et de 1.72 (IC à 95% : 1.25 – 2.37). Les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce ainsi que la sédentarité sont également significativement associés à la survenue d’ECV avec des OR bruts respectifs de 3.57 (IC à 95% : 2.48 – 5.13) et de 4.47 (IC à 95% : 3.00 – 6.65). De la même manière, le tabagisme est associé au risque de survenue d’un ECV avec un OR brut de 4.87 (IC à 95 : 3.22 – 7.38) pour le tabagisme passif et 1.36 (IC à 95% : 0.25 – 7.50) pour le tabagisme actif en comparaison aux patientes qui ne fument pas.*

## 5. Etude comparative des autres facteurs :

### 5.1. Comparaison des groupes de patientes avec et sans ECV selon les antécédents de maladie inflammatoire chronique:

Un antécédent de maladie inflammatoire est retrouvé chez 2.9% des patientes (21 patientes). Elles sont 17 dans le groupe témoins (3.6% des patientes de ce groupe) et 4 dans le groupe des cas (1.68%) ( $p = 0.16$ ). (**Tableau 78**)

**Tableau 78** : Répartition des patientes avec et sans ECV selon les antécédents de maladie inflammatoire chronique

Antécédent de maladie inflammatoire	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV+) n (%)	p
Aucun	460 (96.4)	233 (98.3)	0.16
Polyarthrite rhumatoïde	12 (2.5)	3 (1.3)	
Connectivite	1 (0.2)	1 (0.4)	
MICI/ Psoriasis	4 (0.9)	0 (0.0)	
Total	477 (100.0)	237 (100.0)	

(% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

Les patientes ayant une maladie inflammatoire ont un OR brut estimé à 0.46 (IC à 95% : 0.15 – 1.40) en comparaison aux patientes n’ayant pas de maladie inflammatoire chronique.

### 5.2. Etude comparative des patientes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins” selon les antécédents de contraception:

#### ❖ Type de contraception :

Dans le groupe de patiente ayant un ECV, 46 % n’ont jamais pris de contraceptifs hormonaux, 51.1% des patientes ont ou ont pris une contraception oestro-progestative, 1.7% des patientes reçoivent ou ont eu une contraception hormonale de type micro-progestative. 54.1% des patientes du groupe sans ECV déclarent ne jamais avoir pris de contraceptifs, 38.2% ont ou ont eu une contraception hormonale oestro-progestative et 4.2% des patientes de ce groupe ont ou ont eu une contraception micro-progestative. La différence statistique entre les 2 groupes est significative ( $p = 0.003$ ). (**Tableau 79**)

**Tableau 79** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le type de contraception utilisée (n=714)

Contraception	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV+) n (%)	OR	IC à 95%	p
Pas de contraception	258 (54.1)	109 (46.0)	Réf	-	<b>0.003</b>
Oestro-Progestatifs oraux	182 (38.2)	121 (51.1)	1.57	1.14 – 2.17	
Progestatifs oraux seuls	20 (4.2)	4 (1.3)	0.47	0.15 – 1.42	
Autre	17(3.6)	3 (1.3)	0.42	0.12 – 1.45	

(p = 0.003) (% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

❖ *Durée de la contraception hormonale OP :*

La durée moyenne de contraception orale combinée est de 13.77 ans (ET = 5.68) chez les patientes ayant un ECV, elle est de 9.35 ans (ET = 5.74) en moyenne pour les patientes sans ECV. La durée d'exposition à la contraception oestro-progestative est supérieure dans le groupe de patientes ayant un ECV comparativement au groupe témoin (p < 10<sup>-3</sup>).

Lorsque l'on considère la durée de prise de COC en classes (durée de contraception inférieure à 5 ans, durée comprise entre 5 et 9 ans et durée supérieure ou égale à 10 ans (p < 10<sup>-3</sup>). (**Tableau 80**)

**Tableau 80** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la durée contraception oestro-progestative orale en classes de 5 ans

Contraception OP	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV+) n (%)	OR	IC à 95%	p
< 5 ans	57 (30.8)	15 (12.3)	Réf	-	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
5 – 9 ans	72 (38.9)	18 (14.8)	0.95	0.44 – 2.04	
≥ 10 ans	56 (30.3)	89 (73.0)	6.03	3.12 – 11.70	

(p < 10<sup>-3</sup>) (% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

**5.3. Etude de la ménopause dans les groupes de patientes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins”:**

L'âge médian de la ménopause est de 50 ans dans le groupe témoin versus 45 ans pour le groupe ayant un ECV. Dans le groupe des patientes ayant un ECV, l'âge moyen d'âge à la survenue de la ménopause est significativement inférieur à celui des patientes du groupe témoin. Il est en moyenne de 45.69 ans (ET = 4.97) versus 48.57 ans (ET = 4.88) chez les patientes sans ECV ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 81**)

**Tableau 81 :** Âge moyen des patientes des groupes « cas » et « témoins » à la ménopause.

	n	Moyenne	Ecart type	IC à 95%	p
Cas (ECV +)	216	45.69	4.976	45.09 – 46.40	$< 10^{-3}$
Témoins (ECV -)	398	48.57	4.887	48.08 – 49.03	

(IC : Intervalle de Confiance ; ET : Ecart-Type ; n : Effectif)

En considérant les patientes selon leur statut hormonal en classes (selon l'âge d'installation de la ménopause : non ménopausée, ménopause précoce avant 45 ans, ménopause à un âge  $\geq 45$  ans), la différence de répartition entre les 2 groupes est également statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 82**)

**Tableau 82 :** Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon leur statut ménopausique (n=711)

	Non ménopausée n (%)	Ménopause < 45 ans n (%)	Ménopause $\geq 45$ ans n (%)
Témoins (ECV-)	79 (16.6)	97 (20.3)	301 (63.1)
Cas (ECV +)	21(8.9)	115 (48.5)	101 (42.6)
Total	100 (14)	212 (29.7)	402 (56.3)

( $p < 10^{-3}$ ) (% : Pourcentage ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

#### 5.4. Etude des syndromes dépressifs dans les groupes de patientes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins”:

Une dépression est présente dans 74.3% (176 patientes) des patientes ayant un ECV vs 19.7% (94 patientes) du groupe témoin ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 83**)

**Tableau 83** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon le score de Beck

Score BDI	Témoins (ECV -) n (%)	Cas (ECV +) n (%)	OR	IC à 95%	p
< 17	383 (80.3)	61 (25.7)	Réf	-	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
17 – 20	56 (11.7)	31 (13.1)	3.47	2.08 – 5.82	
21 – 30	23 (4.8)	116 (48.9)	31.66	18.77 – 53.40	
31 - 40	13 (2.7)	28 (11.8)	13.52	6.64 – 27.54	
≥ 41	2 (0.4)	1 (0.4)	3.14	0.28 – 35.15	

( $p < 10^{-3}$ ) (% : Pourcentage ; BDI : Beck Depression Inventory ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; n : Effectif)

#### 5.5. Hypothyroïdie infra-clinique dans les groupes de patientes avec ECV “cas” et sans ECV “témoins”:

La fréquence de l’hypothyroïdie infra-clinique dans la population d’étude est de 12.2%. Dans le groupe de cas, elle est présente chez 20% des patientes (47 patientes) versus 8.4% des patientes (40 patientes) du groupe témoin ( $p < 10^{-3}$ ). (**Tableau 84**)

**Tableau 84** : Répartition des patientes des groupes « cas » et « témoins » selon la présence d’une hypothyroïdie infra-clinique (HIC)

Hypothyroïdie infra-clinique	Témoins (ECV -) Effectifs (%)	Cas (ECV +) Effectifs (%)	OR	IC à 95%	p
Non	437 (91.6)	190 (80.2)	Réf	-	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
Oui	40 (8.4)	47 (19.2)	2.73	1.73 – 4.30	

( $p < 10^{-3}$ )

**Synthèse :**

*La répartition des maladies inflammatoires n'est pas statistiquement différente entre les 2 groupes de patientes. La ménopause est significativement plus fréquente parmi les patientes « cas », en particulier précoce, en comparaison aux patientes « témoins ». L'OR associé à la ménopause précoce est de 4.46 (IC à 95% : 2.56 – 7.74), celui associé à la ménopause normale de 1.26 (0.74 – 2.15), par rapport aux patientes non ménopausées.*

*L'usage des types de contraceptifs est également significativement différent entre les 2 groupes de patientes ( $p= 0.003$ ). Le risque associé à l'usage de la contraception oestro-progestative est estimé à  $OR = 1.57$  (IC à 95% : 1.14 – 2.17). Les patientes du groupe de cas sont également significativement plus souvent atteintes de dépression ainsi que d'hypothyroïdie infra-clinique.*

### 3. Analyse des facteurs de risque d'ECV dans notre population féminine DT2

#### 1. Synthèse des résultats des analyses univariées par méthode de régression logistique binaire :

Nous avons réalisé une analyse en régression logistique binaire en utilisant comme variable dépendante, la présence ou non d'un ECV. Les variables indépendantes étudiées, ont été introduites une à une. Ceci a permis d'estimer la force d'association entre le facteur étudié et la survenue d'ECV, par un Odds Ratio brut ( $OR_b$ ) avec précision de son intervalle de confiance au risque alpha de 5%.

Les facteurs étudiés en analyse univariée sont :

- ❖ Les différents principaux facteurs de risque cardio-vasculaire : l'âge, l'HTA, la dyslipidémie, les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce, la sédentarité, le tabagisme, l'IMC et l'obésité androïde.
- ❖ L'ancienneté et l'équilibre glycémique des patientes. Les complications micro-angiopathiques ont également été étudiées, notamment la néphropathie diabétique, au travers de l'albuminurie des 24 heures.
- ❖ Les facteurs particuliers étudiés dans ce travail : la présence d'une maladie inflammatoire chronique, le type de contraception, la ménopause, la dépression et l'hypothyroïdie infra-clinique. (**Tableau 85**)

Les résultats des analyses univariées pour l'association au risque de survenue d'ECV sont :

- 1) **L'âge** : Il apparaît significativement associé à la survenue d'un ECV avec un  $OR_b = 1.03$  (IC à 95% : 1.01 - 1.05),  $p < 10^{-3}$ .
- 2) **L'HTA** : L' $OR_b$  est estimé à 3.83 (IC à 95% : 2.62 – 5.58),  $p < 10^{-3}$ . Elle est statistiquement associée au risque de survenue d'un ECV en analyse univariée.
- 3) **La dyslipidémie** : L' $OR_b$  est estimé à 3.35 (IC à 95% : 2.41 – 4.66),  $p < 10^{-3}$ .

- 4) La présence d'antécédents familiaux de maladie coronaire précoce** est également associée au risque de survenue d'un ECV en analyse univariée avec un  $OR_b$  estimé à 3.57 (IC à 95% : 2.48 – 5.13),  $p < 10^{-3}$ .
- 5) La sédentarité** : elle est également associée au risque de survenue d'un ECV avec un  $OR_b$  estimé à 4.47 (IC à 95% : 3.00 – 6.65),  $p < 10^{-3}$ .
- 6) Le tabagisme** est également associé au risque de survenue d'un ECV ( $p < 10^{-3}$ ). Il s'agit essentiellement du tabagisme passif avec un  $OR_b = 4.87$  (IC à 95% : 3.22 – 7.38). Le tabagisme actif n'apparaît pas associé au risque de survenue avec un  $OR_b$  est à 1.36 (IC à 95% : 0.25 – 7.50). La classe du tabagisme actif a été ajoutée à celle du tabagisme passif pour la suite des analyses.
- 7) L'Indice de Masse Corporelle** : Le surpoids et l'obésité ne sont pas associés en analyse univariée, au risque de survenue d'un ECV ( $p = 0.06$ )
- 8) L'obésité abdominale** : Elle est significativement associée au risque de survenue d'un ECV ( $p = 0.04$ ). L' $OR_b$  est estimé à 1.59 (1.02 – 2.48).
- 9) L'équilibre glycémique** : L'HbA1c est significativement associée au risque de survenue d'un ECV avec un  $OR_b = 1.25$  (IC à 95% : 1.16 – 1.35),  $p < 10^{-3}$ .
- 10) L'ancienneté du diabète** : La force d'association augmente avec l'augmentation de la durée du diabète.  
Ainsi l' $OR_b$  est estimé à 1.52 (IC à 95% : 1.00 – 2.30) entre 5 - 9 ans, puis à 2.28 (IC à 95% : 1.42 – 3.62) entre 10 et 14 ans d'ancienneté et enfin à 3.23 (IC à 95% : 2.06 – 5.06) lorsque l'ancienneté du diabète est de 15 ans et plus.
- 11) Les complications micro-angiopathiques** sont également associées au risque de survenue d'un ECV en analyse univariée.
- ❖ La rétinopathie diabétique est significativement associée au risque de survenue d'ECV en analyse univariée ( $p < 10^{-3}$ ). L' $OR_b$  est estimé à 1.97 (IC à 95% : 1.41 – 2.76).
  - ❖ L'albuminurie est aussi significativement associée en univarié, au risque de survenue d'un ECV ( $p < 10^{-3}$ ). L' $OR_b$  lié à la présence d'une micro-albuminurie est estimé à 5.63

(IC à 95% : 4.00 - 7.93), celui lié à la présence d'une macro-albuminurie de 3.73 (IC à 95% : 1.22 – 3.41). La classe de la macro-albuminurie a été associée à celle de la micro-albuminurie pour la suite des analyses. La classe de référence est la normo-albuminurie.

- ❖ La neuropathie périphérique est également associée au risque de survenue d'ECV avec un  $OR_b$  estimé à 2.59 (IC à 95% : 1.75 – 3.84),  $p < 10^{-3}$ .

## 12) Les autres facteurs :

### a. Les maladies inflammatoires :

Il n'apparaît pas, en analyse univariée, de lien statistiquement significatif entre la présence d'une maladie inflammatoire et la survenue d'un ECV ( $p = 0.17$ ).

### b. La contraception :

La contraception apparaît en analyse univariée, associée au risque de survenue d'un ECV. En comparaison aux femmes n'ayant jamais eu de contraception, les patientes étant ou ayant été sous contraception oestro-progestative ont un  $OR_b$  estimé à 1.54 (IC à 95% : 1.11 -2.13),  $p = 0.002$ .

### c. La ménopause :

La ménopause est statistiquement associée au risque de survenue d'un ECV ( $p < 10^{-3}$ ). Les femmes non ménopausées ont été prises comme classe de référence. Le risque estimé associé à la ménopause précoce est élevé en univarié, estimé à 4.46 (IC à 95% : 2.56 – 7.74). Le risque associé à la ménopause installée après 45 ans n'est pas statistiquement significatif. Il est estimé à  $OR_b = 1.26$  (IC à 95% : 0.74 – 2.15).

### d. La dépression :

Elle est significativement associée au risque de survenue d'un ECV. L' $OR_b$  estimé est de 11.75 (IC à 95% : 8.13 -16.99),  $p < 10^{-3}$ .

### e. L'hypothyroïdie infra-clinique :

L' $OR_b$ , estimé en analyse univariée, est de 2.73 (IC à 95% : 1.73 – 4.30),  $p < 10^{-3}$ . L'hypothyroïdie infra-clinique est significativement associée au risque de survenue d'un ECV.

**Tableau 85 : Résultats de l'analyse par régression logistique univariée**

Variables	OR <sub>b</sub>	IC à 95%	p-value
Age (ans)	1.03	1.01 – 1.05	< 10 <sup>-3</sup>
HTA	3.83	2.62 – 5.58	< 10 <sup>-3</sup>
Dyslipidémie	3.35	2.41 – 4.66	< 10 <sup>-3</sup>
Hérédité coronaire	3.57	2.48 – 5.13	< 10 <sup>-3</sup>
Sédentarité	4.47	3.00 – 6.65	< 10 <sup>-3</sup>
Tabac			< 10 <sup>-3</sup>
- Jamais	1	-	
- Passif	4.87	3.22 – 7.38	
- Actif	1.36	0.25 – 7.50	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )			
- < 25	1	-	0.06
- 25 – 29.9	0.76	0.47 – 1.24	
- ≥ 30	1.16	0.73 – 1.83	
Obésité abdominale	1.59	1.02 – 2.48	<b>0.04</b>
HbA1c	1.25	1.16 – 1.35	< 10 <sup>-3</sup>
HbA1c (%)			< 10 <sup>-3</sup>
- < 7	1		
- 7 – 7.9	1.99	1.19 – 3.35	
- ≥ 8	4.00	2.57 – 6.23	
Ancienneté du diabète			< 10 <sup>-3</sup>
- < 5 ans	1	-	
- 5 – 9 ans	1.52	1.00 – 2.30	
- 10 – 14 ans	2.28	1.44 – 3.62	
- ≥ 15 ans	3.23	2.06 – 5.06	
Rétinopathie diabétique	1.97	1.41 – 2.76	< 10 <sup>-3</sup>
Albuminurie (mg/24h)			< 10 <sup>-3</sup>
- < 30	1	-	
- 30 – 299	5.63	4.00 – 7.93	
- ≥ 300	3.73	1.22 – 11.41	
Perception monofilament	2.59	1.75 – 3.83	< 10 <sup>-3</sup>
Maladie inflammatoire	0.46	0.15 – 1.40	0.17
Ménopause			< 10 <sup>-3</sup>
- Non ménopausée	1	-	
- Ménopause ≥ 45 ans	1.26	0.74 – 2.15	
- Ménopause < 45 ans	4.46	2.56 – 7.74	
Contraception			<b>0.002</b>
- Aucune	1	-	
- Oestro-progestative	1.54	1.11 – 2.13	
- Autre	0.43	0.19 – 1.01	
Syndrome dépressif	11.75	8.13 – 16.99	< 10 <sup>-3</sup>
Hypothyroïdie Infra-Clinique	2.73	1.73 – 4.30	< 10 <sup>-3</sup>

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC : Intervalle de Confiance ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; OR<sub>b</sub> : Odds Ratio brut. Contraception : Autre : cette classe inclut la contraception progestative, le dispositif intra-utérin et la contraception définitive (chirurgicale)

## 2. Synthèse des résultats de l'analyse multivariée des FDR CV ajustée sur l'âge, l'équilibre glycémique et l'ancienneté du diabète

Nous avons réalisé une analyse par régression logistique binaire multivariée. Les variables indépendantes introduites dans ce modèle sont les facteurs de risque cardio-vasculaires étudiées, représentés par l'âge, l'HTA, la dyslipidémie, les antécédents familiaux d'ECV précoce, la sédentarité, le tabagisme et l'albuminurie des 24h. L'ajustement a également tenu compte de l'équilibre métabolique des patientes, de l'ancienneté du diabète et de l'obésité, qui sont des facteurs confondants possibles.

Ces facteurs ont été étudiés en analyse univariée et apparaissent statistiquement associés au risque de survenue d'un ECV, à l'exception de l'IMC.

Cette analyse multivariée a permis de mesurer l'association entre les différents facteurs de risque cardio-vasculaires et la survenue d'ECV, avec ajustement sur les autres facteurs. Les résultats sont présentés à l'aide d'Odds Ratio ajustés ( $OR_a$ ) avec intervalle de confiance à 95%. Les interactions ont été testées. Il n'apparaît pas d'interaction significative.

L'HTA, la sédentarité, l'obésité abdominale, la dyslipidémie, les antécédents familiaux d'évènements cardio-vasculaires précoces et le tabagisme sont significativement associés au risque de survenue d'EVC. L'âge n'apparaît pas comme un facteur associé de même que l'ancienneté du diabète. ( $p > 0.05$ ) (**Tableau 86**)

L' $OR_a$  pour l'HTA est estimé à 2.73 (IC à 95% : 1.72 – 4.33),  $p < 10^{-3}$ ; l' $OR_a$  correspondant à la dyslipidémie à 2.48 (IC à 95% : 1.68 – 3.67),  $p < 10^{-3}$ ; l' $OR_a = 3.32$  (IC à 95% : 2.15 – 5.16),  $p < 10^{-3}$  pour les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce; l' $OR_a$  estimé pour la sédentarité est de 2.68 (IC à 95% : 1.70 – 4.22),  $p < 10^{-3}$ ; l' $OR_a$  pour le tabagisme passif et actif est de 4.29 (IC à 95% : 2.69 – 6.98),  $p < 10^{-3}$ .

L'HbA1c est également associée au risque de survenue d'un ECV avec un  $OR_a$  estimé à 1.23 (IC à 95% : 1.12 – 1.36),  $p < 10^{-3}$ . L'âge, l'ancienneté du diabète et l'IMC ne sont pas associés après ajustement multiple au risque de survenue d'ECV ( $p > 0.05$ ).

**Tableau 86** : Régression logistique : Etude de l'association entre DT2 et ECV avec ajustement sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires

Variables	OR	IC à 95%	p
Âge (années)	1.01	0.99 – 1.03	0.4
HTA (oui/non)	2.73	1.72 – 4.33	< 10 <sup>-3</sup>
Dyslipidémie(oui/non)	2.48	1.68 – 3.67	< 10 <sup>-3</sup>
Hérédité coronaire (oui/non)	3.32	2.15 – 5.16	< 10 <sup>-3</sup>
Sédentarité (oui/non)	2.68	1.70 – 4.22	< 10 <sup>-3</sup>
Tabac			
- Jamais	1	-	< 10 <sup>-3</sup>
- Passif/actif	4.29	2.69 – 6.98	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			
- < 25	1	-	0.62
- 25 – 29.9	0.75	0.41 -1.37	
- ≥ 30	0.87	0.48 – 1.77	
HbA1c (%)	1.23	1.12 – 1.36	< 10 <sup>-3</sup>
Ancienneté du diabète (ans)			
- < 5 ans	1	-	0.36
- 5 - 9 ans	1.23	0.76 – 2.03	
- 10 - 14 ans	1.26	0.73 – 2.21	
- ≥ 15 ans	1.66	0.95 – 2.90	

(HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC : Intervalle de Confiance ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; OR<sub>a</sub> : Odds Ratio ajusté)

**2.1. Ménopause, variable d'intérêt principal: résultats des analyses par régression logistique:**

En analyse univariée, le type de ménopause est statistiquement associé au risque de survenue avec un OR<sub>b</sub> estimé pour la ménopause précoce à 4.46 (IC à 95% : 2.56 – 7.74), p < 10<sup>-3</sup>. En analyse multivariée, après ajustement sur les différents FDR CV dont l'âge, l'HTA, la dyslipidémie, les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce, la sédentarité, et le tabagisme, la ménopause précoce est associée au risque de survenue d'un ECV (OR= 2.11 ; (IC à 95% :1.01 – 4.42), p = 0.048). Après ajustement supplémentaire sur l'HbA1c, l'ancienneté du diabète puis sur la présence d'une atteinte rénale, l'OR est estimé respectivement à 2.18 (IC à 95% :1.03 – 4.63), p = 0.04 et à 2.54 (IC à 95% : 1.17 – 5.53), p = 0.018. (**Tableau 87**)

**Tableau 87 : Régression logistique : Etude de l'association entre la ménopause précoce et la survenue d'ECV.**

Ménopause précoce	OR	IC à 95%	p
Non ajusté	4.46	2.56 – 7.74	<10 <sup>-3</sup>
Âge	2.92	1.57 – 5.40	<10 <sup>-3</sup>
Âge + FDR CV	2.11	1.01 – 4.42	<b>0.048</b>
+ HbA1c et Ancienneté du diabète	2.18	1.03 – 4.63	<b>0.04</b>
+ ajustement sur l'albuminurie	2.54	1.17 – 5.53	<b>0.018</b>

FDR CV = l'âge, l'hypertension artérielle, la sédentarité, l'hérédité coronaire, la dyslipidémie, le tabagisme, et l'Indice de Masse Corporelle)

Ancienneté du diabète en classes de 5 ans (moins de 5 ans d'ancienneté, entre 5 et 10 ans d'ancienneté, entre 10 et 15 ans, 15 ans d'ancienneté et plus)

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; IC : Intervalle de Confiance ; OR : Odds Ratio

**2.2. Contraception, variable d'intérêt principal: résultats des analyses par regression logistique:**

Le mode de contraception n'est pas associé, en analyse multivariée au risque de survenue d'un ECV. L'ajustement sur les différents facteurs de risque cardio-vasculaires, l'équilibre glycémique, l'ancienneté du diabète et l'albuminurie ne montre pas d'association significative entre le mode de contraception utilisé par la patiente et la survenue d'ECV (p > 0.05). (**Tableau 88**)

**Tableau 88** : Régression logistique : Etude de l'association entre la contraception et risque de survenue d'ECV

Contraception : Non ajustée	OR	IC à 95%	p
- Aucune	Référence		<b>0.002</b>
- Oestro-progestative	1.54	1.11 -2.13	
- Autre	0.44	0.19 – 1.01	
<b>Ajustée sur l'âge + FDR CV</b>			
- Aucune	Référence		0.07
- Oestro-progestative	1.36	0.91 – 2.03	
- Autre	0.54	0.22 -1.36	
<b>+ ajustement sur l'HbA1c et l'ancienneté du diabète</b>			
- Aucune	Référence		<b>0.05</b>
- Oestro-progestative	1.45	0.96 -2.19	
- Autre	0.57	0.23 -1.44	
<b>+ ajustement sur l'albuminurie</b>			
- Aucune	Référence		<b>0.11</b>
- Oestro-progestative	1.36	0.88 -2.09	
- Autre	0.58	0.22 – 1.49	

FDR CV = l'âge, l'hypertension artérielle, la sédentarité, l'hérédité coronaire, la dyslipidémie, le tabagisme, et l'Indice de Masse Corporelle.

Ancienneté du diabète en classes de 5 ans (moins de 5 ans d'ancienneté, entre 5 et 10 ans d'ancienneté, entre 10 et 15 ans, 15 ans d'ancienneté et plus)

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; IC : Intervalle de Confiance ; OR : Odds Ratio

### 2.3. Dépression, variable d'intérêt principal :

La dépression est un facteur significativement associé au risque de survenue d'un ECV dans notre population d'étude. L'OR<sub>a</sub>, estimé en analyse multivariée, après ajustement sur les différents facteurs de risque cardio-vasculaires est de 8.00 (5.30 – 12.07),  $p < 10^{-3}$ . Après ajustement sur l'HbA1c et sur l'ancienneté du diabète en classes, il est estimé à 7.47 (4.92 – 11.34),  $p < 10^{-3}$ . L'ajustement supplémentaire sur l'albuminurie ne modifie que très peu la force d'association. L'OR estimé est alors de 7.35 (4.75 – 11.37),  $p < 10^{-3}$ . (**Tableau 89**)

**Tableau 89** : Régression logistique : Etude de l'association entre la dépression et la survenue d'ECV

Dépression	OR	IC à 95%	p
Sans ajustement	11.75	8.13 - 16.99	$<10^{-3}$
Ajusté sur l'âge	11.94	8.21 - 17.34	$<10^{-3}$
Ajusté sur l'âge + FDR CV	8.00	5.30 - 12.07	$<10^{-3}$
+ HbA1c et Ancienneté du diabète	7.47	4.92 - 11.34	$<10^{-3}$
+ ajustement sur l'albuminurie	7.35	4.75 - 11.37	$<10^{-3}$

FDR CV : HTA, sédentarité, dyslipidémie, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme et obésité.

Ancienneté du diabète en classes de 5 ans (moins de 5 ans d'ancienneté, entre 5 et 10 ans d'ancienneté, entre 10 et 15 ans, 15 ans d'ancienneté et plus)

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; IC : Intervalle de Confiance ; OR : Odds Ratio

#### 2.4. Hypothyroïdie infra-clinique, variable d'intérêt principal :

En analyse univariée, l'HIC est statistiquement associée au risque de survenue d'un ECV avec un OR de 2.73 (IC à 95% : 1.88 – 5.14),  $p < 0.001$ . (**Tableau 84**)

En analyse multivariée, après ajustement sur les différents FDR CV dont l'âge, l'HTA, la sédentarité, l'obésité et la dyslipidémie, l'HIC est significativement associée au risque de survenue d'un ECV avec un OR = 2.61 (IC à 95% : 1.50 – 4.36),  $p = 0.001$ . Après ajustement supplémentaire sur l'HbA1c, l'ancienneté du diabète puis sur la présence d'une atteinte rénale, l'OR est estimé respectivement OR = 2.34 (IC à 95% : 1.35 – 4.04),  $p = 0.002$  et OR = 1.95 (IC à 95% : 1.10 – 4.47),  $p=0.023$ . (**Tableau 90**)

**Tableau 90** : Régression logistique : Etude de l'association entre DT2 et ECV avec l'hypothyroïdie infra-clinique comme variable d'intérêt principal

Hypothyroïdie infra-clinique	OR	IC à 95%	p
Non ajusté	2.73	1.73 – 4.30	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
Age	2.61	1.65 – 4.14	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
Age + FDR CV	2.56	1.50 – 4.36	<b>0.001</b>
+ HbA1c et Ancienneté du diabète	2.34	1.35 – 4.04	<b>0.002</b>
+ ajustement sur l'albuminurie	1.95	1.10 – 4.47	<b>0.023</b>

FDR CV : HTA, sédentarité, dyslipidémie, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme et obésité.  
Ancienneté du diabète en classes de 5 ans (moins de 5 ans d'ancienneté, entre 5 et 10 ans d'ancienneté, entre 10 et 15 ans, 15 ans d'ancienneté et plus)  
HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; IC : Intervalle de Confiance ; OR : Odds Ratio

### 3. Synthèse des résultats de régression logistique selon la méthode descendante de Wald:

Nous avons réalisé une analyse de régression logistique binaire avec dans le modèle initial, les variables significatives au seuil de 20% en analyse univariée. Nous avons obtenu un modèle final selon la méthode de Wald pas à pas descendante. La validité du modèle a été vérifiée à l'aide d'un test de Hosmer Lemeshow.

Dans le modèle initial de l'analyse multivariée, on retrouve une association significative des FDR CV classiques avec la présence d'un ECV. Ce sont l'HTA, la dyslipidémie, les antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaire précoce, la sédentarité mais également le tabagisme passif et la présence d'une micro ou d'une macro-albuminurie. Les facteurs non statistiquement associés au risque de survenue d'un ECV sont l'âge, l'IMC, le contrôle métabolique, l'ancienneté du diabète ainsi que la contraception. **(Tableau 91)**

Le type de ménopause est par contre statistiquement associé au risque de survenue d'un ECV ( $p < 10^{-3}$ ). En effet, les femmes présentant une ménopause précoce, définie par un âge de survenue avant 45 ans ont un OR estimé à 2.14 (IC à 95% : 0.92 – 5.00).

L'OR associé à la dépression est estimé à 5.87 (IC à 95% : 3.76 – 9.19). Elle est donc statistiquement associée au risque de survenue d'ECV après ajustement sur les autres FDR CV. L'HIC, elle, n'est plus associée au risque de survenue d'ECV ( $p = 0.085$ ).

Le modèle final obtenu permet de retenir comme facteurs importants à considérer chez la femme DT2, les facteurs de risque cardio-vasculaires, l'albuminurie mais aussi le type de ménopause et la présence d'une dépression. **(Tableau 92)**

L'IMC ne semble pas associé au risque de survenue d'ECV, ni l'ancienneté ou l'équilibre glycémique des patientes. On observe néanmoins une tendance à l'augmentation dans l'estimation des OR avec l'ancienneté du diabète, sans atteindre la significativité. Il en est de même pour les différentes classes d'HbA1c. Les patientes dont l'HbA1c se situe à 8% et plus ont un OR estimé à 1.87 (IC à 95% : 1.03 – 3.39). La contraception et l'hypothyroïdie infra-clinique ne sont pas retenues dans le modèle final établi.

**Tableau 91 : Régression logistique multiple : Modèle initial**

Variables	OR	IC à 95%	p
Âge (années)	1.01	0.98 – 1.04	0.43
HTA (oui/non)	2.26	1.31 – 3.0	<b>0.003</b>
Sédentarité (oui/non)	2.47	1.46 – 4.17	<b>0.001</b>
Dyslipidémie(oui/non)	1.93	1.22 – 3.05	<b>0.005</b>
Hérédité coronaire (oui/non)	2.45	1.44 – 4.15	<b>0.001</b>
<b>IMC</b>			
- <25	1	-	0.37
- 25 – 29.9	0.61	0.31 – 1.20	
- ≥ 30	0.50	0.26 – 0.96	
Tabac (Passif/Actif)	2.87	1.60 – 5.16	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>			
- < 7	1	-	0.12
- 7 – 7.9	1.35	0.68 – 2.70	
- ≥ 8	1.84	1.01 - 3.36	
<b>Ancienneté DT2</b>			
- < 5 ans	1	-	0.96
- 5 - 9 ans	1.02	0.57 – 1.82	
- 10 - 14 ans	1.09	0.56 – 2.12	
- ≥ 15 ans	1.17	0.59 – 2.32	
<b>Albuminurie</b>			
- < 30	1	-	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
- 30-299	3.20	2.01 – 5.09	
- ≥ 300	7.44	1.90 – 29.07	
<b>Contraception</b>			
- Aucune	1	-	0.11
- Oestro-progestative	1.58	0.97 – 2.58	
- Autre	0.75	0.27 – 2.06	
<b>Ménopause</b>			
- Non ménopausée	1	Référence	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
- Ménopause ≥ 45 ans	0.81	0.35 – 1.89	
- Ménopause < 45 ans	2.14	0.92 – 5.00	
Dépression	5.87	3.76 – 9.19	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
Hypothyroïdie infra-clinique	1.68	0.89 – 3.18	0.085

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC : Intervalle de Confiance ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; OR : Odds Ratio

Contraception : Autre : cette classe inclut la contraception progestative, le dispositif intra-utérin et la contraception définitive (chirurgicale)

**Tableau 92 : Régression logistique multiple : Modèle final obtenu par la méthode de Wald pas à pas descendante.**

Variabes	OR	IC à 95%	p
Âge (années)	1.01	0.98 – 1.04	0.61
HTA (oui/non)	2.19	1.28 – 3.73	<b>0.004</b>
Sédentarité (oui/non)	2.31	1.38 – 3.88	<b>0.001</b>
Dyslipidémie(oui/non)	2.10	1.34 – 3.30	<b>0.001</b>
Hérédité coronaire (oui/non)	2.43	1.44 – 4.09	<b>0.001</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			0.20
- < 25	-	-	
- 25 – 29.9	0.66	0.34 – 1.28	
- ≥ 30	0.57	0.30 – 1.07	
Tabac (Passif/Actif)	3,36	1.89 – 5.99	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
HbA1c (%)			0.12
- < 7	1	-	
- 7 – 7.9	1.45	0.74 – 2.87	
- ≥ 8	1.87	1.03 – 3,39	
Ancienneté du DT2 (années)			0.93
- < 5	1	-	
- 5 - 9	0.94	0.53 – 1,67	
- 10 - 14	1.02	0.53 – 1.98	
- ≥ 15	1.19	0.61 – 2.31	
Albuminurie (mg/24h)			<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
- < 30	1	-	
- 30 - 299	3.46	2.19 – 5.46	
- ≥ 300	7.58	1.97 – 29.09	
Ménopause			<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>
- Non ménopausée	1	-	
- Ménopause ≥ 45 ans	0.82	0.35 – 1.88	
- Ménopause < 45 ans	2.22	0.97 – 5.08	
Dépression	6.19	3.99 – 9.62	<b>&lt;10<sup>-3</sup></b>

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC : Intervalle de Confiance ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; OR : Odds Ratio.

## **PARTIE 4 : DISCUSSION**



## 1. Caractéristiques clinico-épidémiologiques de la population d'étude

Notre étude, de type cas-témoin, multicentrique, a porté sur 714 patientes avec pour chaque "cas" 2 patientes "témoins", soit 237 patientes avec ECV et 477 patientes sans ECV.

### 1.1. Répartition des pathologies cardio-vasculaires dans le groupe de patientes avec ECV :

Dans notre étude, les pathologies coronaires sont les plus fréquentes et représentent plus de trois quarts des ECV présentés par les patientes. Il s'agit dans 42.2% d'angor avéré (100 patientes) et dans 35.0 % de syndromes coronaires aigus (avec ou sans sus-décalage du segment ST) (83 patientes). Les AVC et l'AOMI représentent respectivement 5.5% (13 patientes) et 6.3% (15 patientes) des ECV. 2 ECV chez la même patiente étaient enregistrés dans 11% des cas (26 patientes).

Les complications macro-angiopathiques sont fréquentes au cours du DT2. Leur prévalence au cours du diabète est variable, dépendant également de l'effet d'autres FDR CV. L'étude prospective menée par l'OMS, chez 497 patients diabétiques âgés entre 35 et 54 ans, retrouve une forte prévalence des complications macro-angiopathiques, de l'ordre de 45%. Les maladies coronaires en représentent la grande majorité avec 43% de maladie coronaire, 4.5% d'AVC et 4.2% d'AOMI. Le suivi moyen des patients y était de 8.33 ans<sup>[213]</sup>. D'un point de vue relatif, ceci correspond à la répartition des ECV enregistrés dans notre population de patientes avec ECV. En termes de fréquence, comme dans cette étude, la maladie coronaire est retrouvée dans notre étude avec une fréquence 10 fois plus importante que l'AVC ou la maladie oblitérante des membres inférieurs.

Il est néanmoins important de préciser que la sélection des patientes de notre étude a pu être influencée par le mode de recrutement. En effet, l'inclusion des patients a été réalisée par le biais de consultations de diabétologie mais aussi de cardiologie.

Une étude réalisée aux Emirats-Arabes-Unis retrouve une forte prévalence des complications cardio-vasculaires chez les patients diabétiques, estimée à 29.5%. Il s'agit dans 14.4% d'antécédent de maladie coronaire, dans 11.6% d'AOMI, et dans 3.5% d'AVC. La fréquence de la maladie coronaire y est plus basse que celle attendue par les auteurs qui l'expliquent par la méthode de sélection des patients, réalisée en ambulatoire dans des centres de santé, et non à l'hôpital<sup>[214]</sup>.

En Algérie, les complications cardio-vasculaires au cours du DT2 sont retrouvées dans 13.4% <sup>[215]</sup>. On note néanmoins qu'il existe de grandes disparités selon les régions considérées du pays. Ainsi, à Alger et à Oran, ces complications sont retrouvées avec une fréquence de 13.5% et de 27.5% respectivement.

Une autre étude transversale Algérienne<sup>[216]</sup>, menée à Oran en 2008, retrouve dans une population DT2 de 800 patients une fréquence de 30.8% de macro-angiopathie dont 16% de complications coronariennes, 11% d'AOMI et 3.8% d'AVC. Un antécédent ECV est rapporté dans 1/3 des patients dans une autre étude, Marocaine, réalisée en prospectif sur 6 mois, chez des patients diabétiques hypertendus: il s'agit de cardiopathie ischémique dans 31.8 % des cas, d'AVC dans 13.6 % des cas et d'AOMI dans 15.1% des cas<sup>[217]</sup>.

Nos résultats sont en adéquation avec la plupart des études qui retrouvent par ordre de fréquence les atteintes coronaires puis l'AOMI et les AVC. **(Tableau 93)** Il est néanmoins difficile de comparer les fréquences retrouvées car les schémas d'étude sont différents, les méthodes d'inclusion également, les populations de profils métaboliques différents.

La prévalence des maladies coronaires, trois fois plus élevée que dans la population générale, atteint 21.4% des diabétiques versus 9.1% chez les non diabétiques<sup>[218]</sup>. Celle de l'AVC au cours du DT2 est estimée à 4.42%. Le risque est 2 à 3 fois plus élevé que dans les populations non diabétiques. L'origine est ischémique dans 82% des cas, par une atteinte des petites artères dans 36% des cas, des artères cérébrales principales dans 17% des cas et embolique dans 10% des cas. Les AVC hémorragiques représentent 10% des AVC<sup>[219]</sup>.

Nous retrouvons dans notre étude que, parmi les AVC, 84.6% sont d'origine ischémique et 15.4% sont d'origine hémorragique.

La prévalence des AVC chez les diabétiques augmente avec l'âge ainsi qu'avec l'ancienneté du diabète. La prévalence est de 1.19% chez les patients âgés de 45-55 ans, 3.76% chez les patients âgés entre 55 et 64 ans, 6.76% chez les patients âgés de 65 à 74 ans et de 8.24% chez les patients âgés de 75 ans et plus<sup>[220]</sup>.

La prévalence de l'AOMI se situe entre 20 et 30 % des patients diabétiques. Elle augmente avec l'âge, l'ancienneté du diabète et la présence d'une neuropathie<sup>[221]</sup>. Dans une étude Saoudienne menée chez 598 patients, la prévalence de l'AOMI diagnostiquée par IPS était de 23.1%<sup>[222]</sup>.

Dans notre étude, la fréquence des ECV augmente avec l'âge des patients, en concordance avec les études précitées. Néanmoins, la fréquence diminue ensuite pour la tranche d'âge la plus élevée. Un biais de mortalité est possible, expliquant la baisse de la fréquence. Ceci est observé pour les maladies coronaires, pour l'AVC mais pas pour l'AOMI dont la fréquence est la plus élevée dans le groupe de patients âgées de 70 ans et plus.

**Tableau 93** : Fréquence de la macro-angiopathie diabétique dans différentes études menées dans des populations DT2.

	Lieu de l'étude	Année	Nombre de patients	Hommes/ Femmes (%)	Prévalence macroangiopathie (%)	Maladie Coronaire (%)	AVC (%)	AOMI (%)
Notre étude	Algérie (Oran)	2015	237	0/100	-	77.2	5.5	6.3
Aribi	Algérie (Oran)	2008	800	29.2/70.75	-	16.0	11.0	3.8
Azgaou	Maroc	2012	-	36.4/63.6	-	31.8	13.6	15.1
Al-Maskari al.	Emirats-Arabs-Unis	2007	513	51.5/48.5	29.5	14.4	3.5	11.6
Morrish al.	Grande-Bretagne (Londres)	1991	497	51/49	45	43.0	4.5	4.2

## 1.2. Données descriptives de notre population d'étude :

### 1.2.1. Situation socio-professionnelle :

Les caractéristiques socio-professionnelles de nos patientes dans les 2 groupes (avec ECV et témoin) sont similaires. 69.3% des patientes sont mariées, 5.1% sont célibataires et 24.9% sont divorcées ou veuves. 94% d'entre elles n'exercent aucune activité professionnelle, 4.5% ont un emploi et 1.4% sont retraitées.

Les données nationales estiment à 14.9% le taux d'activité des femmes. Elles sont majoritairement jeunes âgées de 20 à 39 ans<sup>[223]</sup>. Seules 5% de notre population d'étude est active. Ceci peut être en partie expliquée par l'âge de nos patientes (en moyenne de 59.35 ans). La classe 50 - 59 ans est en effet la plus représentée (34.3%), alors que la classe des 30 - 39 ans, classe la plus souvent active en Algérie, ne représente que 2.8% de notre population d'étude.

La situation familiale est un autre paramètre explicatif. L'activité professionnelle des femmes, en plus d'être conditionnée par leur niveau d'instruction, dépend également de leur situation maritale. Les femmes mariées sont moins souvent actives que les femmes séparées, divorcées ou célibataires. Dans notre population d'étude, plus des deux tiers des patientes sont mariées. Selon l'ONS (Office National de Statistique), en 2004, parmi les femmes de plus de 15 ans en âge de travailler, 88.9% étaient inactives ce qui concorde bien aux données de notre étude, où l'inactivité des femmes intéresse 94% d'entre elles<sup>[223]</sup>.

### 1.2.2. IMC - Obésité abdominale :

Nos résultats concernant l'obésité concordent avec d'autres études internationales, où la prévalence du surpoids et obésité chez les femmes DT2 avoisine les 80%<sup>[224]</sup>. 85.1% des patientes de notre population d'étude a un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. L'IMC moyen des patientes de notre étude est de 30.15 kg/m<sup>2</sup> avec 48.5% de patientes dont l'IMC est  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs connus d'insulino-résistance favorisant l'installation de troubles métaboliques et faisant le lit du DT2. A Oran, la prévalence du syndrome métabolique est de 20%. Elle est plus élevée chez les femmes chez qui elle est estimée à 25.9%<sup>[15]</sup>.

Les données mondiales rapportent une progression très importante de l'obésité depuis 3 décennies. La prévalence est ainsi passée de 4% à 28.5% chez les hommes et de 6.2% à 36.5% chez les femmes <sup>[225]</sup>. L'Espagne et l'Italie sont les pays les plus touchés par cette progression en Europe. Les mêmes tendances ont également été constatées aux USA ainsi qu'en Chine<sup>[226]</sup>.

Cette progression est observée aussi bien pour les individus non diabétiques que diabétiques. En 2010, Kramer a publié des données retraçant l'évolution de l'IMC et du tour de taille au cours du suivi de la cohorte NHANES II réalisée entre 1976 et 1980, NHANES III réalisée entre 1988 et 1994, et NHANES 1999 - 2006. L'IMC moyen des patients diabétiques est passé de 29.2 kg/m<sup>2</sup> à 34.5 kg/m<sup>2</sup>. L'obésité intéressant 39.5% des patients DT2 dans l'étude NHANES II concernait 62.4% dans l'étude NHANES 1999 – 2006. Ceci correspond à une augmentation de 58% de la fréquence de l'obésité.

L'obésité morbide a également augmenté fortement, de l'ordre de 140%. Elle était présente chez 8.7% des patients DT2 dans NHANES II, et était enregistrée chez près de 20.7% des patients dans NHANES 1999-2006. Ces modifications touchaient toutes les communautés ethniques (races blanche, noire, hispanique)<sup>[227]</sup>.

En Algérie, pays en pleine transition épidémiologique, l'obésité constitue un enjeu majeur de santé publique. En 2005, 21.24% des Algériens adultes âgés de 35 à 70 ans étaient obèses, 55.9% en surpoids. L'IMC moyen chez les femmes était de 27.40 kg/m<sup>2</sup> : 66.52% des femmes étaient en surpoids, 30.08% obèses <sup>[121]</sup>. A Oujda, ville Marocaine à 60 km de la frontière Algérienne, une étude récente réalisée sur une population féminine révèle que plus de 68% des femmes ont un IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>, et que l'obésité abdominale intéresse 79.1% des femmes<sup>[228]</sup>.

L'étude DiabCare menée en Algérie en 2008 dans une population diabétique (DT1 et DT2), objective également une forte proportion de surpoids (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> dans 74.1% des cas de patients DT2). Le tour de taille moyen chez les femmes y était de 101.5 cm<sup>[48]</sup>, similaire au tour de taille moyen de nos patientes.

Nos données sont en concordance avec ces études, notamment avec les données de l'étude DiabCare, dont les patients étaient en moyenne âgés de 51 ans avec une durée moyenne d'évolution du diabète de 10 ans. **(Tableau 94)**

Nous avons également constaté que les IMC moyens les plus élevés sont observés parmi les patientes les plus jeunes. Ceci est également relaté dans d'autres études, où la moyenne d'âge des patients dont les IMC sont les plus élevés ( $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>) est plus basse que pour les patients en surpoids, et de poids normal<sup>[224, 229]</sup>.

Le tour de taille moyen des patientes, estimé à 101.31 cm, se situe au-dessus des définitions de l'obésité androïde, proposées par le NCEP-ATP III et par l'IDF. Quelle que soit la classe d'âge considérée, l'obésité abdominale est présente dans plus de 85% des cas. Marqueur d'une obésité tronculaire, elle traduit la présence d'une insulino-résistance chez ces patientes. Elle représente également un des critères diagnostiques pour le syndrome métabolique dont l'association au diabète est délétère<sup>[230]</sup>.

L'obésité abdominale est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 Algériens, comme le révèle cette étude nationale. Elle intéresserait 56.6% des patients DT2 avec des disparités importantes selon les régions considérées. A Oran, 63.3% des patients DT2 présentent une obésité abdominale, avec un tour de taille moyen chez les femmes DT2 estimé à 103 cm $\pm$ 12cm<sup>[215]</sup>.

Parmi les patientes obèses, l'HTA, la dyslipidémie et l'albuminurie sont plus fréquentes que chez les patientes en surpoids et de poids normal. 70.2% des patientes obèses sont hypertendues, 55.5% sont dyslipidémiques et 42.8% des patientes ont une albuminurie  $\geq 30$  mg/24h. Ces résultats sont concordants avec ceux d'autres études, notamment celle de Ridderstrale qui retrouve une HTA chez 88% des patients obèses, une dyslipidémie dans 81% des cas et une micro-albuminurie chez 21% des patients obèses<sup>[231]</sup>.

**Tableau 94** : Fréquences du surpoids et de l'obésité au cours du diabète dans différentes études.

	Lieu de l'étude	Année de publication	Type d'étude	Durée moyenne du suivi (ans)	Patients	Âge moyen (ans)	BMI moyen (Kg/m <sup>2</sup> )	IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> IMC < 25-30 kg/m <sup>2</sup> IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>
Eeg-Olofsson <sup>[224]</sup>	Suède	2009	Cohorte	5.6	13 087 DT2	60.3	29.1 (5)	20 % 42 % 38 %
Nguyen NHANES <sup>[229]</sup>	USA	2010	Cohorte	7	2894 DT2	59	-	29.7 % 31.2 % 49.1 %
Gudbjorns-dotir <sup>[232]</sup>	Suède	2011	Cohorte	5	22 135 DT2	62	29.4 (5.1)	- - -
Belhadj DiabCare <sup>[48]</sup>	Algérie	2010	Transversale	-	977 dont 86% de DT2	48.5	28.07 (4.84)	3.2 % 43.9 % 52.9 %
Notre étude	Algérie (Oran)	-	Cas-témoins	-	714 DT2	51	30.15 (5.17)	15.0 % 36.6 % 48.5 %

Il n'y a pas, dans notre étude, de différence notable de l'équilibre métabolique des patientes diabétiques selon leur IMC. Certaines études rapportent pourtant une HbA1c légèrement plus élevée dans les groupes de patients obèses, mais l'association reste faible<sup>[231]</sup>.

### 1.2.3. Diabète :

Dans notre étude, la durée moyenne d'évolution du diabète est de 9.43 ans ; la glycémie à jeun moyenne de 1.81 g/l et l'HbA1c moyenne de 8.56%. Seules 25.6% des patientes ont une HbA1c < 7% ; plus de la moitié des patientes ont une HbA1c ≥ 8%. Environ la moitié des patientes sont sous insulinothérapie seule ou associée à des traitements antidiabétiques oraux. Nos données rejoignent celles de l'étude DiabCare au cours de laquelle près de 45% des patients diabétiques sont insulinisées (51% dans notre population d'étude), et dont l'HbA1c moyenne est de 8.5%, avec une durée moyenne du diabète de 10 ans. De même, seules 18.7% des patients avaient une HbA1c < 7%<sup>[48]</sup>.

#### ▪ Equilibre glycémique :

Il existe également une relation entre le taux d'HbA1c et les FDR CV. Il apparaît notamment que les patientes dont les taux d'HbA1c sont les plus élevés sont aussi celles qui présentent les niveaux les plus élevés de PA Systolique, de cholestérol total et les taux les plus bas de HDL cholestérol<sup>[233]</sup>. Ce sont également des patients dont la durée de diabète est la plus longue<sup>[234]</sup>.

Nos résultats sont concordants avec cela. En effet, les patientes dont l'HbA1c ≥ 8% ont des niveaux plus élevés de cholestérol total, LDL cholestérol, triglycérides et des taux plus bas de HDL comparativement aux patientes dont l'HbA1c est inférieure à 8%. Les chiffres tensionnels moyens sont également plus élevés dans le groupe de patientes où l'HbA1c est la plus élevée. **(Tableau 28)** La proportion de patientes déséquilibrées avec une HbA1c ≥ 8% sont aussi celles qui ont une durée de diabète la plus longue. **(Tableau 21)**

Les complications micro-angiopathiques sont également fréquentes. La fréquence de la rétinopathie diabétique est similaire à celle retrouvée dans l'étude DiabCare<sup>[48]</sup> (32.6% dans notre étude vs 34.6% dans l'étude DiabCare). En ce qui concerne la neuropathie diabétique et l'albuminurie, elles sont moins fréquentes dans notre étude (22.4% de neuropathie dans notre étude versus 46.2%, et 39.1% d'albuminurie versus 60.4% dans l'étude DiabCare).

Une revue de littérature récente, réalisée dans les pays du Nord de l'Afrique (Soudan, Lybie, Tunisie, Egypte), retrouve pour sa part, une fréquence de la rétinopathie diabétique allant de 8.1 – 41.5%. L'étude de Barkat et Al. menée à Alger révélait la présence d'une rétinopathie diabétique chez 48.7% des patients diabétiques<sup>[16]</sup>. L'albuminurie était présente dans 21 à 22% des cas, la néphropathie diabétique dans 6.7 à 46.3% des cas. La neuropathie diabétique intéressait 21.9 à 60 % des patients<sup>[235]</sup>.

Ces études ont néanmoins été réalisées sur des échantillons différents de patients DT2 ou constitués à la fois de patients DT1 et DT2. L'âge des patients et la durée d'évolution du diabète étaient également différents, de même que les types d'étude et les méthodes de recueil des données, ce qui peut constituer une explication aux fortes différences observées. ([Tableau 95](#))

Tableau 95 : Fréquence des complications micro-angiopathiques au cours du diabète

	Lieu	N	H/F (%)	Age moyen (Ans)	Type de Diabète	Durée diabète (Ans)	Taux moyen de l'HbA1c	HbA1c <7%	Rétinopathie diabétique (%)	Albuminurie (%)	Neuropathie (%)
Notre étude	Algérie (Oran)	714	0/100	49.5	DT2	9.43	8.56	25.6%	32.6 %	39.1 %	22.4%
Belhadj <sup>[48]</sup>	Algérie	977	30/70	48.57	DT1 + DT2	10	8.50	18.7%	34.2 %	60.4 %	46.2 %
Gudbjornsdottir <sup>[232]</sup>	Suède	22135	59/41	62	DT2	8	7.3 (1.2)	-	-	20.9 %	-
Azgaou <sup>[217]</sup>	Maroc	-	36.4/63.6	63	DT1 + DT2	10	9 (2.5)	24.3	40.9 %	45.4 %	63.6 %
Bensbaa <sup>[237]</sup>	Maroc	142	34.5/65.5	56.2	DT2	7.22	7.86 (2.01)	-	19.2 %	9.9 %	2.1%
Ben Ahmed <sup>[236]</sup>	Tunisie	120	59/41	51.4	DT2	<5	8.08	-	-	2.5%	-

% : Pourcentage ; H : Hommes ; F : Femmes ; N : Effectif

▪ **Relation entre rétinopathie diabétique et âge, ancienneté du diabète et HbA1c :**

Notre étude révèle l'existence d'une relation croissante entre la fréquence de la RD et le niveau d'HbA1c. En effet, les complications micro-vasculaires se développent en conséquence de l'hyperglycémie chronique. En ce qui concerne la rétinopathie diabétique, ceci a été démontré par plusieurs études dont l'étude UKPDS et d'autres très récentes<sup>[238]</sup>. Une étude Algérienne récente (2016) retrouve notamment l'existence d'une relation linéaire entre la rétinopathie diabétique proliférante et le taux d'HbA1c<sup>[215]</sup>.

Notre étude révèle également une augmentation de la fréquence de la rétinopathie diabétique avec l'âge ainsi qu'avec l'ancienneté du diabète, ce qui est retrouvé dans la littérature internationale. Dans l'étude de Grimaldi et al., la fréquence des complications du diabète augmentait avec l'âge des patients. Au moins une complication était mise en évidence chez 11.8% des patients âgés de moins de 45 ans, 21.5% des patients âgés de 45 à 54 ans, 33.6% des patients âgés de 55 à 64 ans, 43.4% des patients âgés de 65 à 74 ans et 56% des patients âgés de 75 ans et plus. La même tendance était également observée avec l'ancienneté du diabète. Ainsi, une complication du diabète était retrouvée chez 20% des patients dont le diabète évoluait depuis moins de 5 ans. La fréquence augmentait ensuite progressivement avec l'augmentation de la durée du diabète jusqu'à atteindre 55% des patients dont le diabète évoluait depuis au moins 15 ans<sup>[239]</sup>.

▪ **Rétinopathie diabétique et HTA**

Notre étude retrouve une plus grande fréquence de l'HTA parmi les patientes atteintes de rétinopathie diabétique. En effet, l'HTA est reconnue comme étant un facteur d'apparition et d'aggravation de la rétinopathie diabétique. Inversement, un bon contrôle tensionnel chez les patients diabétiques permet de retarder son apparition et de ralentir son évolution. L'étude STENO2 a ainsi démontré que le traitement intensif des différents FDR CV, dont un bon contrôle tensionnel avec comme objectif une PAS < 130 mm Hg et une PAD < 80 mm Hg, permettait de réduire de 43% le risque de progression d'une rétinopathie diabétique sur un suivi de 7 ans<sup>[240]</sup>.

Notre étude met en évidence un lien entre la fréquence de la rétinopathie avec l'âge des patientes, l'ancienneté du diabète, l'HbA1c et l'HTA tel que cela a été déjà démontré dans des études de cohorte longitudinales. L'ensemble de ces facteurs sont en effets décrits comme favorisant l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique chez les patients DT2<sup>[241]</sup>.

▪ **Albuminurie :**

Notre étude retrouve une micro-albuminurie chez 37.3% des patientes, une macro-albuminurie chez 1.8% des patientes. Elle révèle également une augmentation de la fréquence de l'albuminurie avec l'âge des patientes, l'ancienneté du diabète, les valeurs élevées d'HbA1c.

La présence d'une micro-albuminurie  $\geq 30$  mg/24h peut être le témoin d'une néphropathie diabétique débutante. Elle est en effet un marqueur sensible de progression de l'atteinte rénale, favorisée par l'hyperglycémie, l'ancienneté du diabète, et augmente avec l'âge des patients<sup>[242]</sup>.

L'HTA, fréquente au cours du DT2, avant même l'installation de la maladie diabétique contribue également à la progression de la micro-albuminurie et à la néphropathie diabétique.

La micro-albuminurie est également associée au risque de survenue d'une MCV et de la mortalité. En effet, le développement de la néphropathie diabétique dépend de nombreux facteurs, génétiques, environnementaux mais aussi, et, en plus des facteurs déjà cités, de la présence d'une rétinopathie diabétique, d'une hyper filtration glomérulaire ou d'une réduction du débit de filtration glomérulaire. Le tabac, la dyslipidémie et l'IMC sont d'autres facteurs de risque associés<sup>[243]</sup>. Une association de la micro-albuminurie avec la rétinopathie diabétique, la neuropathie diabétique et l'AOMI est également décrite<sup>[244]</sup>.

▪ **Neuropathie :**

Dans notre étude, la fréquence de la neuropathie augmente avec l'ancienneté du diabète, le déséquilibre glycémique et avec l'augmentation de l'IMC (mais non significative). Elle est également plus fréquente chez les patientes après l'âge de 50 ans.

Une étude récente a été réalisée chez 3 591 patients dont 1 593 femmes dont l'âge moyen était de 68 ans, avec un IMC moyen de 29 kg/m<sup>2</sup> et une durée moyenne du diabète de 12 ans. Elle a permis de préciser parmi les facteurs prédictifs de survenue d'une neuropathie périphérique, l'âge avec un OR estimé de 1.07 (IC à 95% : 1.05 – 1.09), p = 0.001 ; l'IMC avec un OR estimé de 1.03 (IC à 95% : 1.00 – 1.06), p = 0.022 et l'HbA1c avec un OR estimé à 1.13 (IC à 95% : 1.02 – 1.27), p = 0.020. De même, les patients neuropathiques présentaient plus souvent une rétinopathie et une albuminurie<sup>[245]</sup>. Ceci apparaît également dans nos résultats **(Tableau 38)**.

L'hyperglycémie est en effet un facteur prédictif important de survenue d'une neuropathie diabétique. L'obésité et le syndrome métabolique y sont également associés<sup>[246]</sup>

#### 1.2.4. Facteurs de risque cardio-vasculaires :

##### a. L'hypertension artérielle :

63.3% de la population d'étude est hypertendue (452 patientes), avec une durée d'évolution moyenne de 9.82 ans (ET = 6.71).

L'HTA serait à elle seule responsable de 12.8% des décès dans le monde. L'impact serait même plus important chez les femmes dont la proportion de décès rattachés à cette pathologie est plus importante (14.3% chez les femmes versus 11.4% chez les hommes)<sup>[24]</sup>.

Elle est par ailleurs très souvent associée au DT2. La prévalence de l'HTA au cours du diabète a été estimée dans plusieurs études Algériennes depuis plusieurs années. Elle est en augmentation, estimée à 28.04% en 1998<sup>[247]</sup>, à 41.5% en 2004<sup>[248]</sup> et à 55.8 %<sup>[48]</sup> en 2008. L'HTA est retrouvée chez 49.5% des patients DT2 dans l'étude de Belhadj et al. en 2016<sup>[215]</sup>.

Ces chiffres reflètent probablement en partie les conséquences des modifications du mode de vie entamées en Algérie (alimentation hypercalorique, sédentarité, obésité) ; pays dont la pyramide des âges est par ailleurs en plein changement, avec une augmentation de l'âge moyen de la population.

L'HTA est en effet 2.5 fois plus fréquente au cours du DT2 qu'en population générale<sup>[249]</sup>. La fréquence de l'HTA dans notre population d'étude augmente avec l'âge des patientes, avec l'ancienneté du diabète, avec l'IMC et l'albuminurie. L'âge entraîne de nombreux effets sur le système artériel, augmentant notamment la rigidité artérielle. Ceci contribue au développement de l'HTA dont la fréquence augmente avec l'âge<sup>[250]</sup>. Le risque de développer une HTA double tous les 9 à 10 ans, mais augmente aussi avec l'élévation de l'IMC, du tour de taille et de la glycémie<sup>[124]</sup>.

Ainsi, au cours du diabète, plusieurs facteurs sont concomitants et contribuent chacun à l'augmentation de la fréquence de l'HTA, en considérant l'âge, et l'IMC. Il existe une relation positive établie entre l'IMC et la prévalence mais aussi l'incidence de l'HTA<sup>[251]</sup>.

Il a été par ailleurs mis en évidence des différences d'effet de l'IMC selon le sexe. L'impact de l'IMC sur le développement d'une HTA serait plus important pour les femmes que pour les hommes<sup>[252]</sup>.

La prise de poids et l'augmentation du ratio tour de taille / hanche reflètent une augmentation de l'adiposité viscérale, qui elle-même est associée à une insulino-résistance et à une hyperinsulinémie, exposant donc les femmes aux ECV. En outre, les femmes sont moins souvent aux objectifs thérapeutiques que les hommes, et ceci même après ajustement pour l'ensemble des facteurs confondants possibles<sup>[253]</sup>.

#### **b. La dyslipidémie :**

48.9% (349) des patientes présentent une dyslipidémie traitée médicalement ou non. 292 patientes de la population d'étude, soit 40.9% des patientes, sont traitées par statines et 3 patientes sont sous fibrates (0.4%).

Les résultats des explorations d'une anomalie lipidique de nos patientes révèlent que le taux moyen de cholestérol total est de 1.86 g/l (ET = 0.40), celui du LDL calculé selon la formule de Friedwald est en moyenne de 1.14 g/l (ET = 0.38), celui de la triglycéridémie de 1.51 g/l (ET = 0.57), et du HDL cholestérol de 0.42 g/l (ET = 0.13).

Les valeurs moyennes des fractions lipidiques TG et le LDL cholestérol de nos patientes sont globalement en-deçà de celles rapportées dans la méta-analyse des essais cliniques portant sur les statines. Les valeurs moyennes du HDL cholestérol sont elles, similaires. Il s'agissait de la moyenne des fractions lipidiques mesurées sur les populations DT2 incluses dans cette méta-analyse, et qui ne prenaient aucun traitement hypolipémiant<sup>[254]</sup>.

Concernant les objectifs lipidiques, 56.8% des patientes ont un CT  $\geq$  1.80 g/l. Seules 34.3 % des patientes sont à l'objectif de LDL  $<$  1g/ l. Dans le groupe de patientes avec ECV, seule une patiente sur 5 atteint cet objectif.

52.6 % des patientes ont des TG  $<$  1.5 g/l. Les TG sont pourtant associés au risque de maladie ischémique cardiaque, à fortiori chez les femmes<sup>[255]</sup>. L'étude de Framingham a mis en évidence ce lien dès le taux de TG  $\geq$  1.5 g/dl. Un HDL cholestérol bas est constaté chez 79.6 % des patientes. En comparant nos données avec l'étude DiabCare <sup>[48]</sup>, l'objectif de LDL  $<$  1g/l est atteint plus souvent, mais des taux de triglycérides sanguins élevés et de HDL bas sont plus fréquentes dans notre étude (**Tableau 96**).

L'effet protecteur des traitement hypolipémiants, en l'occurrence des statines, en matière de risque cardio-vasculaire n'est plus à démontrer<sup>[254]</sup>. Force est de constater que la proportion de patientes aux cibles lipidiques recommandées reste faible.

Par ailleurs, la comparaison des groupes cas et témoins retrouve une différence de répartition statistiquement significative pour l'ensemble des fractions lipidiques. Globalement, les patientes du groupe témoin atteignent plus souvent les objectifs recommandés que les patientes du groupe avec ECV.

**Tableau 96 : Fréquence de la dyslipidémie et valeurs moyennes des fractions lipidiques dans des populations de patients DT2**

	Notre étude	Ben Ahmed <sup>[236]</sup>	Belhadj <sup>[48]</sup>	CTT Collab. <sup>[254]</sup>	Gudbjornsdottir <sup>[232]</sup>
N	714			17 220	
Dyslipidémie (%)	48.9	79.8	43.2	-	42.5
CT (g/l)	1.86 (0.40)	-	-	2.16 (0.34)	1.95 (0.38)
HDL (g/l)	0.42 (0.13)	-	-	1.31 (0.31)	0.50 (0.15)
LDL (g/l)	1.14 (0.37)	-	-	0.46 (0.15)	1.15 (0.34)
TG (g/l)	1.51 (0.57)	-	-	1.84 (1.14)	1.49 (0.70)
CT élevé (%)	56.8	50.8	-	-	-
LDL $>$ 1 (%)	65.7	79.8	95.4	-	-
HDL bas (%)	79.6	51.3	51.6	-	-
TG élevés (%)	47.4	31.7	30.9	-	-

(% : Pourcentage ; CT : Cholestérol Total ; HDL : High Density Lipoprotein ; LDL : Low density lipoprotein ; TG : Triglycérides)

### **c. Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce:**

Des antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce sont retrouvés chez 23% de nos patientes. Ces résultats sont inférieurs aux estimations données par une étude Tunisienne comparant une population diabétique de type 2 de découverte récente avec une population témoin, et qui retrouve respectivement 32% et 30% d'antécédent de coronaropathie familiale<sup>[236]</sup>. Nos estimations sont néanmoins similaires à celles d'une étude Algérienne qui l'évaluait à 19.94% et à ceux d'une étude Finlandaise qui retrouvait un antécédent d'hérédité coronaire (père ou mère) précoce dans 22.4% des cas<sup>[256, 257]</sup>.

Cet antécédent est retrouvé dans notre population chez 38.8% des patientes avec antécédent ECV vs 15.10% des patientes sans antécédent ECV. Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude Italienne de type cas-témoin dans laquelle les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce sont retrouvés dans 34.8% des patients ayant subi un IDM vs 19.5% dans le groupe de patients n'ayant pas subi d'ECV. Il ne s'agissait cependant pas d'une population diabétique, et la répartition selon le sexe n'y était pas décrite, ce qui ne nous permet pas de comparer nos résultats avec le sous-groupe féminin<sup>[110]</sup>.

Dans une étude Suédoise, les antécédents familiaux étaient retrouvés chez 44% des hommes ayant subi un IDM par rapport à 28% chez les témoins, et chez les femmes, la proportion parmi les cas, était de 52% avec des antécédents familiaux et 34% des femmes sans ECV. Ces taux sont ceux qui se rapprochent le plus des estimations retrouvées dans notre population<sup>[109]</sup>. Dans l'étude INTERHEART, la prévalence d'un antécédent familial d'IDM était respectivement de 18.1% et de 12% chez les cas et chez les témoins<sup>[258]</sup>.

#### **d. Le tabac :**

Le tabagisme actif est peu répandu chez les femmes Algériennes. Il est également peu admis et reconnu par les femmes tabagiques. En Algérie, il est estimé à 26.4% chez les hommes et 0.43% chez les femmes dans l'étude TAHINA. Dans notre étude, seules 6 femmes déclarent fumer activement, ce qui représente moins de 1% de tabagisme dans notre population d'étude.

Notre étude révèle également que 16.8% des femmes subissent le tabagisme passif de leur conjoint à domicile. Cela représente 33.3 % des patientes avec ECV et 9.9% des patientes sans ECV. Une étude réalisée sur une cohorte féminine Chinoise, retrouve une exposition passive au tabac de 39.5% chez les femmes n'ayant jamais fumé<sup>[114]</sup>. Dans le monde, la prévalence du tabagisme passif chez les femmes non fumeuses a été estimée à 35% en 2004, avec des différences selon les régions du monde considérées<sup>[259]</sup>. Dans la région Afrique, dont l'Algérie fait partie, elle est estimée à 11%. Dans la région Est de la Méditerranée où a été incluse la Tunisie, elle est estimée à 32%<sup>[259]</sup>.

Une étude récente démontrant une relation graduelle significative entre exposition passive au tabagisme passif et le risque de maladie coronaire, met également en évidence une fréquence plus importante de l'HTA, de la dyslipidémie et du diabète chez les patients quantitativement plus exposés au tabagisme passif.

La dyslipidémie était en effet retrouvée chez 1/3 des patients, l'HTA chez 23.3% des patients exposés au tabagisme passif de façon modérée à élevée comparativement à 16.1% et 15.8% respectivement chez les patients dont l'exposition était minime ( $p < 0.001$ )<sup>[260]</sup>.

Nos données mettent également en évidence une différence de répartition des patientes hypertendues et dyslipidémiques en fonction de l'exposition tabagique passive.

❖ *Relation entre tabagisme et les complications micro-angiopathiques :*

Le tabagisme actif est associé, chez les patients diabétiques, à la survenue plus fréquente des complications micro-angiopathiques par rapport aux non-fumeurs, après ajustement multiple. Plusieurs études ont en effet démontré l'association du tabagisme avec l'albuminurie d'une part, mais aussi avec la neuropathie périphérique<sup>[261]</sup>.

L'étude de la NHANES a confirmé le lien entre tabac et albuminurie aussi bien pour le tabagisme actif que pour le tabagisme passif, chez les patients diabétiques mais aussi chez les patients non diabétiques.

L'association avec la rétinopathie diabétique est moins étudiée, avec des résultats mitigés. Le tabagisme passif, via la nicotine, exerce également des effets néfastes sur les yeux. Il favoriserait une néo-vascularisation. Il n'existe cependant actuellement pas de données suffisantes pour établir un lien formel entre l'exposition passive au tabac et la rétinopathie diabétique.

**e. La sédentarité :**

La sédentarité est retrouvée dans 65.3% dans notre étude. Cette fréquence rejoint les résultats de l'étude de la SAHA, réalisée en population générale, qui rapporte une fréquence de sédentarité dans 65.7%. L'étude STEP WISE estimait à 21.6% la fréquence de la sédentarité, à 31% dans l'étude TAHINA, retrouvée dans les 2 études plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Nos estimations, réalisées en population diabétique se rapprochent de celles enregistrée en Tunisie (71%) et aux Etats-Unis (61%), mais elles restent bien au-dessus des estimations moyennes mondiales de 35.2%<sup>[262]</sup>.

La sédentarité est associée à un risque augmenté de développer un DT2, notamment chez la femme<sup>[263]</sup>.

Elle est d'ailleurs plus fréquente au cours du DT2 qu'en population générale, et participe également à l'installation de l'obésité et de l'HTA. Une autre étude réalisée dans 38 pays Musulmans en 2015, retrouve également une forte prévalence de la sédentarité dans les populations Arabes en comparaison aux populations non-Arabs, et une plus forte prévalence parmi les femmes en comparaison aux hommes<sup>[264]</sup>.

Nos résultats mettent en évidence une augmentation de la fréquence de la sédentarité avec l'âge, l'ancienneté du diabète, le mauvais équilibre glycémique, l'IMC et l'HTA. Dans une étude Américaine, la fréquence de la sédentarité augmentait en effet avec l'âge des patients. Parmi les patients en surpoids ou obèses, la sédentarité était plus fréquente en comparaison avec les patients de poids normal.

Elle était de 37.7% chez les 18 - 29 ans et augmentait progressivement jusqu'à intéresser 53.2% des patients de 80 ans et plus. La sédentarité intéressait 37% des patients de poids normal, 41.6% des patients en surpoids, 52.7% des patients ayant une obésité de grade I et 65.9% des patients ayant une obésité grade II<sup>[265]</sup>. L'obésité et la sédentarité, favorisent toutes deux l'insulinorésistance. Une interaction de leurs effets a par ailleurs été établie.

Inversement, l'activité physique a des effets favorables sur le profil tensionnel et glycémique des patients DT2. Ceci a fait l'objet de recommandations pour la promotion de l'activité physique par la SFD en 2013.

### 1.2.5. Autres facteurs :

#### a. Les maladies inflammatoires :

Un antécédent de maladie inflammatoire est retrouvé chez 2.9% des patientes (21 patientes). La polyarthrite rhumatoïde est retrouvée chez 2.2% des patientes. Elle est retrouvée avec une plus grande fréquence chez nos patientes que la prévalence estimée dans la population générale (estimée à 0.3 à 1%). Il est important néanmoins de considérer qu'au cours de la PR, la prévalence du DT2 est augmentée avec un OR = 1.40 (IC à 95% : 1.34 – 1.47)<sup>[266]</sup>.

Ainsi, l'association des 2 pathologies est fréquente, d'où une possible explication de la présence plus importante de PR dans notre étude comparativement à la fréquence générale retrouvée en population. Par ailleurs, l'âge moyen de notre population correspond également à l'âge moyen de survenue de cette pathologie (entre 40 - 60 ans).

Dans notre étude, un antécédent de connectivite est retrouvé dans 0.3 %, supérieure à la prévalence de la maladie en population générale, estimée entre 0.05 à 0.15 %. Un biais de sélection est possible, car beaucoup de nos patientes sont issues de la consultation de diabétologie qui dépend du service de médecine interne du CHU d'Oran, ce qui pourrait expliquer la relative fréquence du lupus systémique dans notre population d'étude.

Une autre maladie inflammatoire est retrouvée dans 0.5%. Il s'agit de 3 cas de psoriasis (soit une fréquence de 0.4%) et d'un cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La prévalence du psoriasis est de 2 à 3% dans la population générale. Notre étude retrouve une fréquence inférieure à la prévalence décrite en population générale.

La prévalence de la maladie de Crohn dans la population est estimée entre 1 à 10/1000 correspond à la fréquence retrouvée dans notre étude.

**b. La ménopause :**

L'âge moyen de survenue de la ménopause est compris entre 48 et 52 ans, 51 ans en général<sup>[267]</sup>. L'âge médian de la ménopause est de 49 ans chez nos patientes. Il est en moyenne de 48 ans et demi chez les patientes sans ECV et de 45 ans et demi chez les patientes ayant un ECV. (*Tableau 80*)

De nombreux facteurs semblent influencer l'âge de la ménopause, à la fois liés au mode de vie, environnementaux mais aussi génétiques. Les facteurs génétiques, dont le rôle est très probable dans la programmation de la ménopause, sont encore peu connus. Seuls quelques gènes ont été identifiés comme ayant un effet direct sur l'âge d'apparition de la ménopause. Des données contradictoires sur l'influence de la consommation d'alcool, l'allaitement maternel et la prise de contraceptifs sur l'âge de survenue plus ou moins jeune de survenue la ménopause existent. Certaines études retrouvent cette association, mais reste non confirmée par d'autres. En revanche, le tabagisme a été confirmé par de nombreuses études comme étant un facteur associé à une installation précoce de la ménopause<sup>[268]</sup>.

**c. La contraception :**

51.4% des patientes n'ont jamais eu recours à un moyen de contraception. Elles sont 42.4% à avoir utilisé les COC avec une durée moyenne d'utilisation de 11.30 ans. 4.2% ont utilisé ou utilisent les progestatifs oraux et 3.6% ont eu recours au DIU ou à une stérilisation (ligature de trompes). En 1995, la prévalence de la contraception en Algérie était de 56.6% en milieu urbain. La pilule contraceptive est le mode de contraception le plus utilisé<sup>[269]</sup>, ce qui est en accord avec nos résultats.

#### d. Les syndromes dépressifs

Un syndrome dépressif majeur, dépisté à l'aide du BDI, est retrouvée chez 37.8% de nos patientes, majoritairement celles présentant un ECV. 12.2% des patientes ont un score entre 17 et 20 correspondant à une dépression légère. Près de 20% (139 patientes) ont une dépression modérée. 6% (44 patientes) ont une dépression grave à extrême. Elle était méconnue chez les patientes. Il n'est en effet pas rare de méconnaître ce diagnostic au cours du diabète. 31% des patients DT2 auraient des symptômes dépressifs, et 11% une dépression majeure méconnue selon une méta-analyse réalisée en 2001, incluant 39 études<sup>[33]</sup>.

La dépression au cours du diabète est en effet une situation fréquente. (**Tableau 97**) Elle est rencontrée 2 fois plus souvent que dans la population non diabétique (Odds ratio, OR = 2.0 (intervalle de confiance à 95 %, IC 95 % : 1.8-2.2)<sup>[33]</sup>.

Au cours du diabète, elle atteint les femmes DT2 deux fois plus souvent que leurs homologues masculins. Elle est estimée à 23.8% chez les femmes versus 12.8% chez les hommes<sup>[193]</sup>. Le lien qui existe entre les deux pathologies est bidirectionnel. La dépression semble être un facteur de risque de survenue d'un DT2 et, inversement le DT2 prédispose à la survenue d'une dépression<sup>[195, 270]</sup>.

**Tableau 97 : Fréquence de la dépression au cours du DT2**

	Sweileh et al. <sup>[271]</sup>	Bensbaa et al. <sup>[237]</sup>	Sevincok et al. <sup>[272]</sup>	Shehatah et al. <sup>[273]</sup>	Notre étude
Lieu de l'étude	Palestine	Maroc	Turquie	Egypte	Algérie (Oran)
N	294	142	98	458	714
H/F (%)	42.2/55.8	34.5/65.5	46/54	47/53	0/100
Age moyen (ans)	-	56.2 (9,0)	55.2 (9.5)	65.0 (8.9)	49.5
Outil diagnostique	BDI	BDI	BDI	BDI	BDI
Dépression (%)	40.2% F : 47%	33.1%	41.8	32.1	37.8 %
Durée moyenne diabète (ET)	12	7.22 (6.50)	-	19 (8.7)	9.43 (7.47)
HbA1c moyenne (ET))	-	7.86 (2.01)	7.63 (1.72)	7.9 (1.2)	8.56 (2.03)

(% : pourcentage ; ET : Ecart-Type ; F : femmes ; H : hommes ; n : effectif)

Dans notre étude, la dépression s'associe à plusieurs facteurs. La fréquence de la dépression augmente avec l'âge mais aussi avec l'IMC, l'ancienneté du diabète et le mauvais équilibre glycémique. La dépression est plus souvent retrouvée chez les patientes hypertendues que chez les patientes normotendues, de même que chez les patientes ayant une dyslipidémie ou sédentaires. On retrouve également une plus grande fréquence de la dépression parmi les patientes ayant des complications micro-angiopathiques (**Tableau 54**). Ces anomalies ont été mises en évidence dans de nombreuses autres études dont celle de Katon et al. en 2004<sup>[274]</sup>.

Les patients diabétiques dépressifs cumulent en effet volontiers plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires. Ils ont 1.5 à 2 fois plus souvent au moins 3 FDR CV en comparaison avec les patients diabétiques sans dépression. Il s'agit d'une association plus fréquente à l'HTA, l'obésité, le diabète et le tabac.

La dépression est associée au mauvais équilibre glycémique et au développement de complications aussi bien microvasculaires que macrovasculaires<sup>[275]</sup>. Ceci pourrait être un facteur déterminant dans le mauvais équilibre glycémique rencontré plus souvent chez ces patients, qui donc interviendrait également indirectement dans le développement de complications diabétiques.

Il existe également un lien entre la dépression et l'âge. Une étude récente a ainsi mis en évidence une augmentation de l'OR pour la présence d'une dépression en fonction de l'âge des patients <sup>[276]</sup>. Cette association n'est cependant pas retrouvée dans d'autres études qui signalent une plus grande fréquence de syndromes dépressifs majeurs parmi les classes d'âge les moins élevées<sup>[275, 277]</sup>.

L'ancienneté du diabète semble également jouer un rôle, décrivant une courbe en J. L'OR associé à la dépression est estimé à 1.92 pour les diabètes dont l'ancienneté est inférieure à 10 ans, puis l'OR diminue à 1.56 pour les patients diabétiques avec une ancienneté située entre 10 et 19 ans. L'OR augmente ensuite pour atteindre une estimation de 2.49 et enfin de 3.13 respectivement pour les patients dont la durée du diabète était comprise entre 20 et 29 ans et supérieure ou égale à 30 ans<sup>[276]</sup>.

Le lien entre dépression et obésité a été décrit dans de nombreuses études. Cette association semble délétère au cours du diabète, favorisant l'apparition de complications, cardiaques notamment<sup>[274, 278]</sup>. Nous retrouvons une plus grande fréquence de la dépression à mesure que les patientes ont un IMC normal, en surpoids ou obèse. L'association de la dépression avec l'obésité a été étudiée dans plusieurs études, dont une méta-analyse publiée en 2010, qui souligne cette association<sup>[279]</sup>.

Une autre étude, prospective, a étudié le lien entre l'IMC, le tour de taille et la survenue d'un désordre dépressif majeur. L'IMC élevé est associé à un risque modérément augmenté de syndrome dépressif majeur. Ce risque, non significatif après ajustement à 2 ans, le devient après 6 ans de suivi. Inversement, il n'apparaît pas, chez les patients présentant déjà un syndrome dépressif majeur, de lien avec l'obésité<sup>[280]</sup>.

Notre étude révèle que les patientes dépressives sont également plus souvent exposées au tabagisme. En effet, le tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, facteur de risque cardio-vasculaire, a également une association significative reconnue avec la dépression<sup>[275]</sup>. Il constituerait même un facteur prédictif de la maladie y compris au sein du DT2<sup>[281]</sup>. L'association du tabagisme et de la dépression serait plus forte avec les femmes en général<sup>[282, 283]</sup>. Inversement, les patients dépressifs seraient plus souvent fumeurs<sup>[284]</sup>. L'effet euphorisant du tabac serait recherché par les patients dépressifs, qui en augmenterait ainsi la consommation<sup>[285]</sup>.

La proportion de femmes tabagiques actives étant très faible dans notre étude, nous avons vérifié si l'exposition passive au tabac pouvait avoir un lien avec la survenue d'une dépression. Ce lien existe en effet, et a été confirmé dans plusieurs études, dont celle de Ye et al. en 2015. Les femmes exposées au tabagisme passif à domicile ou au travail ont un OR de 2.04 et de 2.32 pour l'association à des symptômes dépressifs. Le risque d'avoir des symptômes dépressifs augmente avec la fréquence et l'ancienneté de l'exposition au tabagisme passif<sup>[267]</sup>.

#### e. L' hypothyroïdie avérée et infraclinique :

Une hypothyroïdie avérée, et justifiant d'un traitement est retrouvée avec une fréquence de 8.1% (58 patientes). La prévalence des dysfonctions thyroïdiennes au cours du diabète est estimée à 14.7% dans l'étude de Palma et al.<sup>[286]</sup>. Celles-ci comprennent les hyperthyroïdies ainsi que les hypothyroïdies.

La fréquence de l'hypothyroïdie infra-clinique dans notre étude est de 12.2%. Après exclusion des hypothyroïdies avérées, la fréquence est de 8.8%. Nos résultats sont en concordance avec les données de la littérature qui estime la prévalence globale de l'HIC au cours du DT2 entre 4.6 et 18.8%<sup>[287]</sup>. Elle varierait entre 8.8% et 14.9% chez les femmes DT2.

Nos données révèlent une association de l'HIC avec la dyslipidémie et avec le déséquilibre métabolique. Le niveau de la TSH est décrit comme étant associé aux taux de triglycérides sanguins, de cholestérol total, et inversement au taux de HDL-c. Dans cette étude, les patientes dont la TSH était  $\geq 2.1$  mUI/l avait également un niveau glycémique significativement plus élevé que les patientes dont la TSH us était  $< 2.1$  mUI/l<sup>[288]</sup>.

Nos résultats ne mettent pas en évidence d'association entre l'HIC et l'HTA, ni avec l'IMC, Ces résultats sont concordants avec une étude réalisée en 2007, dont l'objectif était d'établir le lien entre HIC et la survenue d'ECV dans une population DT2. Les caractéristiques des patients étaient similaires en terme d'âge, de durée du diabète mais aussi en ce qui concerne l'IMC, l'HTA et les paramètres lipidiques<sup>[289]</sup>.

L'association de l'HIC avec l'albuminurie et la neuropathie diabétique est également objectivée. Ce lien est établi dans le DT2, l'HIC se trouve être en effet significativement associée à la survenue de complications micro-angiopathiques, rétinienne, rénales et neurologiques périphériques<sup>[287]</sup>.

## 2. Facteurs associés au risque de survenue d'ECV

### 2.1. L'équilibre glycémique:

En Algérie, le diabète, dont la prévalence est en augmentation, se situe au 4<sup>ème</sup> rang des maladies non transmissibles<sup>[290]</sup>. Il constitue actuellement un enjeu majeur de santé publique, dans un pays en pleine transition épidémiologique<sup>[10]</sup>.

Bien que non spécifique, le rôle de l'hyperglycémie et de l'équilibre métabolique dans la survenue d'ECV est non négligeable. A chaque augmentation de l'HbA1c de 1% s'en suit une augmentation du risque d'ECV majeur de 28%<sup>[291]</sup>. Ainsi, l'HbA1c est considérée comme un facteur prédictif d'ECV, de manière plus marquée chez les femmes DT2. Pour chaque augmentation d'1% du taux d'HbA1c, la mortalité CV augmente respectivement de 6% et de 10.2% chez les hommes et chez les femmes après ajustement sur les FDR CV classiques (tabac, IMC, CT, PAS, HDL Cholestérol, durée du diabète).

De même, l'étude INTERHEART considère l'HbA1c comme un facteur associé au risque d'infarctus de myocarde, chez les diabétiques et les non diabétiques, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. L'impact du diabète sur le risque d'infarctus est ici aussi plus élevé chez les femmes<sup>[292]</sup>.

L'impact de l'HbA1c sur le risque de survenue d'ECV est donc différent selon le sexe, y compris chez les non diabétiques. Toute augmentation d'HbA1c de 1% chez les femmes non diabétiques avec angor stable est associée à un OR de 1.69 (IC à 95% : 1.16 – 2.45, p = 0.006) alors que cette association n'est pas retrouvée chez les hommes<sup>[293]</sup>.

Nos résultats sont en adéquation avec les résultats des études internationales, car l'HbA1c est significativement associée au risque de survenue d'ECV après ajustement sur les principaux FDR CV avec un OR estimé à 1.23 (IC à 95% : 1.12-1.36).

Notre estimation se rapproche de celle d'une étude de suivi prospectif Suédoise dont les caractéristiques de population sont proches de celles des patientes de notre étude. Cette étude avait inclus des patients âgés entre 30 et 75 ans (âge moyen : 62 ans), dont 41% de femmes. La durée moyenne du diabète était de 8 ans et l'IMC moyen des patients était de 29.4 kg/m<sup>2</sup>. Elle révèle que chaque augmentation d'HbA1c de 1% est associée à une augmentation du risque de survenue de 13% de maladie cardio-vasculaire (HR de 1.13 (IC à 95% : 1.08 -1.15)). Les patients les plus à risque étaient ceux qui présentaient à la fois des taux d'HbA1c et de CT/HDL les plus élevés comparativement aux patients dont les taux d'HbA1c et/ou de CT/HDL étaient les plus bas<sup>[232]</sup>. Cette étude n'a cependant pas analysé les résultats selon le genre des patients diabétiques inclus.

Les données sur l'intérêt d'un contrôle glycémique intense en vue d'une réduction de la morbi-mortalité CV au cours du DT2 sont nombreuses et quelque peu contradictoires. L'étude ACCORD a, contre toute attente, enregistré une mortalité plus élevée dans le groupe de patients DT2 traités de manière intensive.

Certaines méta-analyses réalisées sur ce thème concluent à une tendance bénéfique de la réduction glycémique sur le risque de survenue d'ECV, coronarien en particulier, au prix d'une prise de poids plus importante et une augmentation du risque d'hypoglycémies majeures. Il n'y a cependant aucun bénéfice en termes de mortalité cardio-vasculaire. Les études incluses dans ces méta-analyses avaient néanmoins des schémas d'étude différents, avec des durées différentes mais aussi des profils de patients différents et des stratégies thérapeutiques variées, rendant les comparaisons et les conclusions difficiles.

Il est possible que l'absence de réduction de la mortalité CV dans ces méta-analyses soit due à la prescription de traitements intensifs chez des patients déjà fragiles, tel qu'observé dans l'étude ACCORD, et ce, malgré une tendance à la baisse du nombre d'infarctus du myocarde non mortels<sup>[294-296]</sup>.

L'étude UKPDS, menée spécifiquement sur une population DT2, retrouve bien un effet bénéfique sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire après 10 ans dans le groupe de patients traités intensivement dès le début de leur maladie versus ceux du groupe traitement conventionnel<sup>[51]</sup>. Il s'agit dans ce cas d'un suivi à 10 ans de patients DT2 dont le diagnostic était récent. Malgré des taux d'HbA1c à 10 ans similaires entre les 2 groupes (de l'ordre de 8.5%), une baisse significative de la mortalité totale et du nombre d'IDM était enregistrée dans le groupe de patients traités intensivement initialement. Cependant, cette baisse a été attribuée à l'effet bénéfique de la metformine plus qu'à l'effet unique de la baisse glycémique. Le contrôle glycémique strict dans le DT2 permet de réduire le risque de micro-angiopathie de 25%. Le risque de complication microvasculaire est ainsi réduit de 37% pour chaque diminution de 1% du taux d'HbA1c<sup>[52]</sup>.

Pour autant, le traitement intensif et multifactoriel du diabète et de l'ensemble des facteurs de risque a démontré son efficacité en matière de prévention de complications micro mais aussi macro-vasculaires. L'étude STENO2 l'a très bien illustré et a démontré une réduction de 50% de survenue de complications micro et macro-vasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec micro-albuminurie<sup>[240]</sup>.

Une méta-analyse récente, incluant les essais UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE and VADT conclut également à une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde avec un OR de 0.84 (IC à 95% : 0.75 – 0.93),  $p = 0.001$  chez les patients avec un objectif glycémique strict<sup>[297]</sup>.

Le traitement des patients diabétiques de type 2 doit comporter, en plus d'un traitement antidiabétique, une prise en charge de l'ensemble des FDR CV qui s'y associent très souvent.

## 2.2. L'ancienneté du diabète:

L'ancienneté du diabète apparaît comme un facteur significativement associé de survenue d'un ECV en analyse univariée avec un OR estimé qui augmente avec l'ancienneté du diabète. L'OR brut est estimé à 1.52 (IC à 95% : 1.00 – 2.30) pour une durée de diabète connu entre 5 -9 ans, puis à 2.28 (IC à 95% : 1.42 – 3.62) entre 10 et 14 ans d'ancienneté et enfin à 3.23 (IC à 95% : 2.06 – 5.06) lorsque l'ancienneté du diabète est de 15 ans et plus. Cependant, cette association n'est plus significative après ajustement multiple sur l'âge, l'équilibre métabolique et les FDR CV classiques ( $p = 0.06$ ).

Les données de la littérature associent l'ancienneté du diabète, sans distinction de genre, à la survenue d'ECV et à la mortalité. A des taux d'HbA1c similaires, le taux de morbi-mortalité CV reste supérieur chez les patients dont l'ancienneté du diabète est la plus longue<sup>[298]</sup>.

Elle est également associée à un risque augmenté d'IDM au cours du DT2. L'ancienneté du diabète est associée à une augmentation du risque de mortalité de toute cause et de mortalité cardio-vasculaire. Ceci est souligné dans plusieurs études passées dont une prospective récente, qui met en exergue l'augmentation des risques d'évènements coronariens fatals et non fatals, croissant avec l'ancienneté du diabète, et persistant après ajustement sur les autres FDR CV. Le risque serait équivalent à celui de patients non diabétiques ayant déjà eu un IDM à partir de 8 ans d'ancienneté du diabète. Les auteurs avancent comme explication possible le rôle d'une exposition chronique à l'hyperglycémie d'une part, et d'autre part, la déficience progressive de la cellule beta-pancréatique, responsable d'une réduction de la sécrétion d'insuline aux nombreux effets métaboliques<sup>[299]</sup>.

L'ancienneté du diabète est également associée à un moins bon équilibre glycémique, une HTA plus fréquente, une utilisation plus fréquente d'insuline, une sédentarité et des maladies cardio-vasculaires plus fréquentes.

### 2.3. L'hypertension artérielle:

Dans notre étude, l'HTA est, en analyse univariée mais aussi en analyse multivariée, significativement associée au risque d'ECV avec un OR brut de 3.83 (IC à 95% : 2.62 – 5.58),  $p < 0.001$  et un OR ajusté de 2.73 (IC à 95% : 1.72 – 4.33),  $p < 0.001$ .

L'association HTA et diabète est une situation fréquente. Les patients diabétiques sont plus souvent hypertendus que dans la population générale<sup>[249]</sup>. Elle est incriminée dans la survenue des MCV chez les diabétiques, en particulier des AVC dont elle en est le principal FDR. Elle intervient également dans le développement de l'insuffisance rénale

Chez les patients diabétiques de type 2, l'HTA est associée à une augmentation de 72% du risque de décès et de 57% du risque de survenue d'un ECV<sup>[300]</sup>, concourant ainsi à l'excès de RCV associé au diabète.

D'autres études de cohorte ont souligné que le risque d'IDM et de MCV chez les femmes diabétiques hypertendues d'une manière générale était plus important que chez les hommes (RR 3.18 et 1.64 respectivement)<sup>[20, 301]</sup>.

L'atteinte des organes cibles telle que la présence d'une microalbuminurie ou une HVG semble également plus fréquente chez les femmes hypertendues non ménopausées par rapport aux hommes. Les femmes diabétiques de type 2 ont un profil de risque cardiovasculaire plus sévère par rapport à leurs homologues masculins, et sont de plus traitées moins intensivement<sup>[157]</sup>. En effet, les chiffres tensionnels moyens des femmes DT2 sont significativement plus élevés que les hommes, malgré un traitement antihypertenseur similaire à celui des hommes. L'objectif thérapeutique ( $< 130/80$  mm Hg dans cette étude) est moins souvent atteint que pour les hommes<sup>[302]</sup>. Leur profil lipidique n'est pas meilleur, puisque globalement les femmes ont un taux de LDL cholestérol significativement plus élevé que les hommes.

En présence d'une maladie coronarienne établie, les femmes diabétiques bénéficient d'une angioplastie coronaire ou d'un pontage 2 fois moins souvent que les hommes et sont moins souvent sous aspirine à dose anti-agrégante en prévention secondaire<sup>[302]</sup>.

Il existerait chez les femmes un mécanisme physiopathologique spécifique, qui augmente le risque de développement d'une HTA, en période ménopausique. L'effet des œstrogènes sur le système rénine-angiotensine est assez bien connu. La survenue d'une déficience œstrogénique, telle qu'observée au moment de la ménopause, est responsable d'une stimulation du système rénine angiotensine aldostérone (RAA) et du système sympathique, conduisant donc à une augmentation des chiffres tensionnels.

Enfin, le contrôle de l'HTA chez les patients diabétiques permet de réduire le risque de MCV. En effet, l'étude UKPDS (38) a démontré une réduction significative des complications micro-vasculaires, ainsi que du risque d'AVC et d'insuffisance cardiaque dans le groupe des patients dont l'objectif tensionnel était plus strict (Cible <150/85 mm Hg, vs. 144/82 mm Hg atteinte) en comparaison avec le groupe moins strict (<180/105 mm Hg, 154/87 mm Hg atteinte). Le risque d'AVC fatal ou non y était réduit de 44%<sup>[303]</sup>.

D'autres études telles que MICROHOPE, ALLHAT et ACCORD, ont confirmé les effets bénéfiques du contrôle tensionnel, notamment sur le risque de survenue d'AVC chez les patients diabétiques

Un bon contrôle tensionnel permet également de réduire significativement les complications micro-angiopathiques ( $p=0.0092$ ), ainsi que les décès liés au diabète ( $p = 0.019$ ) et le risque d'insuffisance cardiaque ( $p=0.0043$ )<sup>[304]</sup>.

#### **2.4. La dyslipidémie:**

En analyse univariée, les patientes dyslipidémiques ont un risque significativement plus élevé de survenue d'un ECV en comparaison aux patientes ne présentant pas de dyslipidémie avec un OR de 3.35 (IC à 95% : 2.41 – 4.66),  $p < 10^{-3}$ . Ajustée sur l'âge, l'IMC en classes, l'ancienneté du diabète, l'HbA1c, l'HTA, la sédentarité et le tabac, la dyslipidémie est significativement associée au risque de survenue d'un ECV avec un OR de 2.48 (IC à 95% : 1.68 – 3.67),  $p < 10^{-3}$ .

En effet, la dyslipidémie est un FDR CV indépendant au cours du DT2<sup>[55]</sup>. Le rôle du LDL cholestérol comme facteur indépendant de survenue d'ECV est largement reconnu en population générale, et spécifiquement dans la population diabétique de type 2<sup>[102]</sup>. Notre étude met en évidence que seules 22.6% des patientes ayant un ECV ont un taux de LDL cholestérol  $< 1$  g/l, elles sont 40.9% dans le groupe témoin.

Le HDL cholestérol et les triglycérides sanguins jouent également un rôle considérable. Le HDL cholestérol bas est en effet considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire. La balance HDL bas et triglycérides élevés a par ailleurs été largement décrite au cours du diabète<sup>[305]</sup>. La stratégie d'abaissement du LDL cholestérol et de correction du taux de HDL bas, permet chez les patients diabétiques, de réduire significativement l'incidence des maladies cardio-vasculaires par rapport à un abaissement seul du LDL cholestérol. La réduction des triglycérides sanguins entraîne une réduction linéaire continue de 1.6% de décès, d'IDM et de nouveaux syndromes coronaires aigus pour toute réduction de 10 mg/dl<sup>[306]</sup>.

## 2.5. Les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce:

Les antécédents familiaux d'IDM ou de mort subite précoces sont un FDR indépendant reconnu d'ECV. Cette association trouve une part d'explication par le rôle des facteurs environnementaux et de facteurs génétiques.

Notre étude retrouve une association significative avec la survenue d'un ECV. L'OR brut est estimé à 3.57 (2.48 – 5.13),  $p < 10^{-3}$ , l'OR ajusté à 3.32 (IC à 95% : 2.15 -5.16).

Le risque diffère selon le nombre de personnes de l'entourage proche atteintes mais aussi de l'âge de survenue de ces ECV. Ainsi, le risque est augmenté de 75 % et de 60% respectivement pour les patients dont le père ou la mère a présenté un IDM avant l'âge de 55 ans et de 65 ans respectivement.

L'OR est de 1.67 en présence d'un antécédent familial d'IDM chez un parent à l'âge de 50 ans ou plus, de 2.36 (IC à 95% : 1.89 – 2.95) en présence d'un antécédent familial chez un parent âgé alors de moins de 50 ans, à 2.0 (IC à 95% : 2.30 – 3.66) lorsque les 2 parents ont eu un IDM à un âge supérieur ou égal à 50 ans et à 6.56 (IC à 95% : 1.39 – 30.95) lorsque les 2 parents ont eu un IDM avant l'âge de 50 ans. Il est cependant à noter que cette étude, réalisée avec un appariement selon le sexe, avait un effectif essentiellement masculin (environ 75%)<sup>[258]</sup>.

Une étude Finlandaise prospective, publiée en 1996 a évalué le RR associé à la survenue d'un ECV selon le sexe. Il y apparaît que le RR est de 1.61 et de 1.85 respectivement chez les hommes et chez les femmes. Cette estimation est fortement modifiée, en particulier chez les femmes lorsque l'âge de survenue de l'ECV chez les parents est considéré (pour les moins de 55 ans et les plus de 55 ans). L'estimation du RR chez les patients avec une histoire familiale de maladie coronaire survenue après 55 ans est similaire (1.50 pour les hommes et 1.51 pour les femmes).

Cependant, pour les patients avec une histoire familiale de maladie coronaire survenue avant 55 ans, le risque est fortement augmenté pour les femmes dont le RR passe à 2.87 alors qu'il est modérément augmenté pour les hommes à 1.71<sup>[307]</sup>.

Une étude cas-témoins Italienne estime que le risque d'ECV est multiplié par 2 (IC à 95% : 1.6 – 2.5) en présence d'un antécédent familial d'ECV et par 3 (IC à 95% : 2.0-4.4) lorsque 2 parents ou plus ont présenté un ECV. Une possible limitation à cette étude est la possibilité d'avoir exclu des patientes ayant eu un ECV fatal<sup>[308]</sup>. Notre étude, de type cas-témoins, n'échappe pas à la possibilité de ce biais.

Dans une étude Argentine, l'OR associé à une histoire familiale d'IDM était plus élevé chez les femmes (2.83 (IC à 95% : 1.83 - 4.39) versus 2.01 (IC à 95% : 1.53 – 2.63) chez les hommes)<sup>[309]</sup>.

L'étude de Leander et al. a établi un OR de 2 pour les hommes dont un parent avait présenté un IDM et de 3.4 pour ceux qui avaient 2 parents ayant eu un ECV. Pour les femmes, l'estimation était plus élevée, respectivement de 2.1 et de 4.4<sup>[109]</sup>.

Ainsi, nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature internationale, soulignant le rôle de facteurs génétiques dans la survenue d'ECV.

## 2.6. Le tabagisme passif:

Notre étude retrouve une association significative du tabagisme passif avec la survenue d'ECV en analyse logistique univariée et multivariée. L'OR brut est estimé à 4.87 (IC à 95% : 3.22 – 7.38),  $p < 10^{-3}$ . L'OR ajusté est de 4.29 (IC à 95% : 2.69 – 6.98),  $p < 10^{-3}$ .

Le tabagisme, actif et passif, est un FDR CV indépendant clairement établi en population générale mais aussi au sein des populations DT2. Il constitue également un facteur favorisant l'installation du DT2 avec un RR de 1.44 (IC à 95% : 1.31 – 1.58)<sup>[310]</sup>. Il est également un facteur aggravant du RCV chez les DT2 et des complications micro et macro-vasculaires<sup>[261]</sup>. Ainsi, le RR associé à la mortalité des patients DT2 augmente de 2.16 à 3.94 en présence d'un tabagisme actif<sup>[311]</sup>.

Bien que la plupart des études aient été réalisées chez des hommes, cela a également été démontré chez les femmes DT2<sup>[312]</sup>.

Chez des femmes DT2, l'étude de Fuller estime le risque de mortalité lié au tabac ajusté sur l'âge, l'ancienneté du DT2, la PA Systolique, le Cholestérol Total, la protéinurie, la rétinopathie et les anomalies ECG à 1.7 (IC à 95% : 1.2 – 2.4) chez les femmes fumeuses par rapport aux non fumeuses<sup>[313]</sup>.

Le risque de maladie coronaire est augmenté de 2.65 fois chez les femmes DT2 fumeuses en comparaison avec celles qui n'ont jamais fumé, celui d'infarctus non fatal de 3.05 fois (IC à 95% : 2.19 – 4.26 ;  $p < 0.001$ ) chez les femmes fumant plus de 14 cigarettes /j en comparaison avec les non-fumeuses, celui de l'AVC 1.84 fois (IC à 95% : 1.21 – 2.81),  $p = 0.004$ <sup>[314]</sup>.

Le risque de survenue d'une maladie coronaire ou d'un AVC est également augmenté lors d'une exposition passive au tabagisme, contribuant à une part non négligeable de la mortalité CV.

L'augmentation de la mortalité par maladie coronaire chez les femmes en relation avec une exposition passive a tabac a été mise en évidence chez des femmes mariées exposées au tabagisme de leur époux<sup>[315]</sup>.

Le tabagisme passif a ainsi des effets à considérer en termes de risque d'ECV, le risque d'évènement coronaire étant augmenté de 20 à 30%<sup>[113]</sup>. Dans notre population, la grande majorité de nos patientes est non tabagique. Cette caractéristique est également retrouvée en Chine le 1<sup>er</sup> pays consommateur mondial de tabac, où ce sont les hommes qui sont le plus souvent fumeurs. Une étude réalisée sur une cohorte féminine Chinoise, retrouve une exposition passive au tabac de 39.5% chez les femmes n'ayant jamais fumé. Dans cette étude, le risque de maladie coronaire (OR=1.69 (IC à 95% : 1.31 – 2.18 ; p= 0.001)), d'AVC (OR = 1.65 (IC à 95% : 1.17–2.32 ; p = 0.004)) et d'AOMI (OR = 1.67 (IC à 95% : 1.23–2.16 ; p = 0.001)) est significativement plus élevé parmi les femmes exposées au tabagisme passif par rapport aux femmes non exposées et non fumeuses<sup>[114]</sup>. Comme pour le tabagisme actif, le risque croît avec l'augmentation de la durée d'exposition et l'augmentation de la quantité de tabac consommée par le fumeur, après ajustement multivarié<sup>[114]</sup>. Le risque global associé pour la survenue de MCV est de 1.68 (IC à 95% : 1.30 – 2.16 ; p < 0.001)<sup>[114]</sup>.

Une autre étude, de type cas-témoins, avec un appariement selon l'âge et le DT2, réalisée sur une population féminine Arabe, estime le risque associé lié à l'exposition passive au tabac chez les femmes à 7.50 (OR = 7.50 (IC à 95% : 1.72 – 32.79) ; p = 0.002 en analyse univariée. L'analyse multivariée estime l'OR associé au risque de survenue d'un évènement coronarien à 6.1 (IC à 95% : 1.93 – 19.3). Le risque est croissant avec l'augmentation de la durée d'exposition quotidienne au tabagisme pour atteindre un OR estimé à 26.12 (IC à 95% : 4.26 – 159.92) lorsque la durée d'exposition est de plus de 6 heures par jour<sup>[316]</sup>. Nos résultats se rapprochent de ces estimations réalisées dans cette étude de même type que la notre. Ils restent à confirmer par une étude de cohorte prospective.

L'information concernant le tabagisme passif des patientes étant obtenue par anamnèse, il est possible que certaines patientes fumeuses, n'aient pas déclaré leur tabagisme actif. Par ailleurs, la plupart des femmes ayant déclaré un tabagisme passif ont affirmé subir le tabac de leur conjoint plusieurs heures par jour dans des espaces confinés.

## 2.7. La sédentarité:

Dans notre étude, 65.3% de patientes sont sédentaires dont 84.8% dans le groupe de patientes ayant eu un ECV. La différence statistique entre les groupes est significative.

En analyse univariée comme en analyse multivariée, après ajustement sur les principaux FDR CV (âge, tabac, HTA, antécédents familiaux d'ECV, dyslipidémie et IMC), et l'ancienneté du diabète, il apparaît que la sédentarité est un facteur associé à la survenue d'ECV avec un OR de 4.46 (IC à 95% : 3.0 – 6.6),  $p < 10^{-3}$  et de 2.68 (IC à 95% : 1.70 – 4.22),  $p < 10^{-3}$  respectivement.

La sédentarité, définie par un mode de vie sédentaire plus que par une absence d'activité physique modérée à intense, est un facteur se situant au 4<sup>ème</sup> rang des facteurs associés à la mortalité dans le monde<sup>[24]</sup>. La sédentarité constitue un FDR CV reconnu dans la population générale et favorise l'installation du diabète de type 2<sup>[317]</sup>. Elle est aussi associée à un risque augmenté d'ECV et de mortalité toutes causes<sup>[318]</sup>.

Chez les patients DT2, il existe une relation positive entre la morbi-mortalité CV et la sédentarité. Elle est ainsi associée à un risque de décès plus précoce, sans différence apparente selon le sexe<sup>[319, 320]</sup>. Notre étude met en évidence une association significative de l'inactivité physique avec la survenue d'ECV, avec une force d'association similaire à celle retrouvée pour l'HTA. Ceci nous semble être en adéquation avec les études internationales qui considèrent que l'inactivité physique, aurait, chez la femme, comparée à l'homme, un impact supérieur à celui des autres FDR CV classiques sur le risque de survenue d'un évènement coronarien<sup>[321]</sup>.

Inversement, l'activité physique améliore le profil glycémique mais aussi le profil de risque CV des patients diabétiques, en l'occurrence par son impact sur le poids, la PA et le bilan lipidique qui s'améliorent<sup>[320]</sup>. En effet, chez les femmes DT2, l'activité physique constitue un facteur protecteur contre la survenue d'ECV majeurs. La réduction d'évènements coronariens et d'AVC est respectivement de 48% et de 31%<sup>[318]</sup>.

La méta-analyse de Kodama et al., publiée en 2013, souligne l'intérêt d'une activité physique chez les DT2 du fait d'une réduction associée de la mortalité de toutes causes mais aussi d'origine CV<sup>[322]</sup>.

## 2.8. L'IMC – l'obésité abdominale:

Dans notre étude, l'IMC moyen est de 30.51 kg/m<sup>2</sup> (ET = 5.52) chez les patientes ayant un ECV comparé aux patientes témoins où il est en moyenne de 29.97 kg/m<sup>2</sup>(ET = 4.99). (p = 0.051). En analyse univariée, l'IMC n'apparaît pas associé au risque de survenue d'ECV (p = 0.06). L'analyse multivariée avec comme facteurs d'ajustement l'HbA1c, l'ancienneté du diabète, l'HTA, la sédentarité, la dyslipidémie et le tabac ne retrouve pas non plus de lien significatif entre le surpoids, l'obésité et le risque de survenue d'un ECV par rapport aux patientes de poids normal. Les OR sont de 0.75 (IC à 95 % : 0.41 – 1.37) et 0.87 (IC à 95% : 0.48 – 1.77) respectivement pour les patientes en surpoids et en obésité.

Dans la littérature, cette association dans la population DT2 est sujet à controverses. Certaines études corroborent ce lien, telle que l'étude de Eeg-Olofsson<sup>[224]</sup>. Cette étude prospective réalisée chez 13 087 patients DT2 âgés de 30 à 74 ans publiée en 2009 conclut à une augmentation linéaire du risque de survenue d'ECV de 13% et de la mortalité CV de 27% chez les patients DT2 à chaque augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup><sup>[224]</sup>.

L'association de l'obésité au risque de maladie coronaire chez la femme diabétique a ainsi été signalée par de nombreuses études, non confirmées par d'autres<sup>[17, 20]</sup>. Pour exemple, l'étude de Cho et al. estime l'augmentation du risque de maladie coronaire à 5% pour chaque augmentation de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup>, après ajustement multivarié. Le RR d'évènement coronaire fatal et non fatal est respectivement de 3.39 (IC à 95% : 1.92 – 5.99) et de 2.83 (IC à 95% : 1.57 – 5.11) en comparant les femmes dont l'IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> avec celles dont l'IMC est ≥ 35 kg/m<sup>2</sup><sup>[323]</sup>.

Dans d'autres études, l'obésité aurait un effet neutre voire même un facteur protecteur de mortalité CV au cours du DT2. Une méta-analyse récente sur le sujet, avec inclusion de 13 études de cohorte prospectives, conclut à une meilleure survie des patients DT2 en surpoids et obèses. Il y apparaît en effet que le surpoids/obésité serait un facteur de protection contre la mortalité toutes causes. Le RR de mortalité est de 0.81 (IC à 95 % : 0.74 – 0.90) et de 0.72 (IC à 95 % : 0.63 – 0.81) chez les patients DT2 en surpoids et obèses respectivement comparativement aux patients d'IMC normal<sup>[324]</sup>.

Cette méta-analyse conclut d'autre part à l'absence d'association entre le surpoids ou l'obésité et la mortalité CV chez les patients DT2 (RR 0.89 (IC à 95% : 0.66–1.20) pour le surpoids, et RR 0.77 (IC à 95% : 0.54 – 1.10) pour l'obésité respectivement)<sup>[324]</sup>.

L'IMC et le tour de taille semblent en effet être des marqueurs moins sensibles de SM chez les femmes que pour les hommes. En effet, la répartition des graisses ne se fait pas de la même manière, l'accumulation étant plus tronculaire chez les hommes alors qu'elle se retrouve plutôt au niveau des cuisses et des hanches pour les femmes non ménopausées. La quantité de graisses et le type d'adipocytes sont différents chez les femmes non ménopausées par rapport aux hommes. Les modifications de l'IMC et du tour de taille reflètent donc moins bien la modification du tissu graisseux chez les femmes<sup>[325]</sup>.

## 2.9. Les maladies inflammatoires:

Nos résultats ne mettent pas en évidence d'association significative entre la présence d'un antécédent de maladie inflammatoire et la survenue d'un ECV en analyse univariée, ni après ajustement sur les autres FDR CV. Les patients atteints de maladies inflammatoires systémiques ont pourtant un risque plus élevé d'ECV que la population générale. L'athérosclérose se développe de manière accélérée, en conséquence de la conjonction de plusieurs facteurs que sont l'activité inflammatoire de la maladie elle-même, son évolutivité mais aussi les autres FDR CV associés chez ces patients ainsi que les traitements utilisés, en particuliers les corticoïdes. Ceci est observé aussi bien au cours de la polyarthrite rhumatoïde qu'au cours du lupus systémique. Le RR d'IDM au cours de la PR serait de 1.5 à 2, celui d'un ECV fatal ou non fatal de 3.17 (IC à 95% : 1.33 – 6.36).

Le RR d'IDM au cours du lupus systémique est multiplié par 52 chez les femmes âgées de 35 – 44 ans par rapport aux femmes non lupiques de même âge<sup>[326]</sup>. Une autre étude estime à 10 le risque d'IDM non fatal, à 10 le risque de décès cardio-vasculaire et à 8 environ le risque d'AVC<sup>[327]</sup>. Le psoriasis ainsi que la maladie de Crohn ont également été étudiées.

Considérées comme un FDR CV, ces maladies doivent être prises en compte dans la stratification du risque cardio-vasculaire et la prévention cardio-vasculaire des patients. Les outils d'évaluation du risque cardio-vasculaire en population générale ont par ailleurs tendance à sous-estimer le risque réel.

Une prise en charge adéquate de la maladie afin de contrôler l'évolutivité de la maladie mais aussi un traitement des autres FDR CV doivent faire partie de la stratégie thérapeutique de ces patients. Un consensus d'experts a d'ailleurs été rédigé pour le lupus, concernant la prévention cardio-vasculaire. La première cause de mortalité est actuellement cardio-vasculaire, et continue de croître d'où la nécessité d'une prise en charge globale et intensive du RCV.

Le psoriasis est une autre maladie inflammatoire, auto-immune. Considérée aujourd'hui comme une maladie systémique, elle s'associe plus fréquemment au syndrome métabolique que dans la population générale. Il n'est pas pour autant établi qu'elle constitue par elle-même un facteur augmentant le risque cardio-vasculaire des patients atteints de la forme sévère en particulier<sup>[328]</sup>.

L'absence d'effet retrouvé dans notre étude peut être expliquée par le faible nombre de patientes atteintes de maladie inflammatoire. En effet, elles ne sont retrouvées que chez 21 patientes (3% de l'échantillon, dont 4 ayant présenté un ECV). L'échantillon de patientes est trop faible pour pouvoir mettre en évidence une association significative. La rareté de ces pathologies explique la faible représentativité de ces pathologies dans notre étude, dont le lien avec la survenue avec un ECV ne peut être établie du fait du faible nombre de patientes atteintes et de la multiplicité des affections rencontrées (polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis, maladie de Crohn).

## 2.10. La ménopause:

L'âge moyen des patientes ayant un ECV au moment de la ménopause est significativement inférieur à celui des patientes sans ECV (45.69 ans versus 48.57 ans,  $p < 10^{-3}$ ). (*Tableau 81*)

### ▪ Facteurs déterminant l'âge de la ménopause :

De nombreux facteurs semblent influencer l'âge de la ménopause, à la fois liés au mode de vie, environnementaux mais aussi génétiques. Il est également établi que plus la ménopause survient tôt, plus le risque d'ECV augmente<sup>[329]</sup>.

Ceci est confirmé par une méta-analyse récente, qui estime à 25% l'augmentation de risque de survenue de MCV lorsque la ménopause survient avant 50 ans en comparaison avec les femmes dont l'âge de survenue de la ménopause est supérieur à 50 ans 1.25 (IC à 95% : 1.15 – 1.35)]<sup>[330]</sup>. Notre étude est concordante avec ces données et retrouve une association significative de la ménopause avec la survenue d'ECV. L'OR après ajustement multiple sur les principaux FDR CV retrouve un OR de 2.11 (IC à 95% : 1.3 – 4.63),  $p = 0.048$ . Cette association persiste après ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète, l'équilibre métabolique et l'albuminurie OR 2.54 (IC à 95% : 1.17 – 5.53),  $p = 0.018$ . (*Tableau 87*)

Selon les données internationales, le risque de survenue de maladie coronaire augmente ainsi de 3% à mesure que l'âge de survenue de la ménopause diminue. Inversement, chaque année de gain avant la ménopause réduirait de 2% le risque de survenue d'un ECV.

Plus que l'âge d'installation de la ménopause, le facteur de protection CV des femmes serait plus assimilé à une plus ou moins longue exposition aux œstrogènes. Une étude longitudinale, issue de la cohorte de Framingham, réalisée chez 695 femmes âgées de 34 à 55 ans, a suggéré que la ménopause précoce pouvait être la conséquence d'un profil athérosclérotique pré-ménopausique plus sévère chez ces femmes. Les femmes dont le taux de cholestérol ou la pression artérielle sont plus élevés en période pré-ménopausique sont plus à risque de survenue de ménopause plus précoce.

Ainsi, le calcul du score de risque de Framingham pouvait prédire l'âge de survenue de la ménopause des femmes. L'âge de survenue de ménopause serait ainsi raccourci de 1.8 ans (IC à 95% : 0.72 – 2.72) pour toute augmentation du score de 1%.

Ceci serait lié à une ischémie ovarienne secondaire à l'athérosclérose, qui aurait pour conséquence une installation prématurée de la ménopause<sup>[331]</sup>.

Le profil cardio-vasculaire défavorable pourrait également induire des modifications hormonales du fait d'une insulino-résistance plus importante. En effet, les femmes ayant un syndrome métabolique ont un taux de testostérone biodisponible plus élevé que les femmes n'ayant pas de syndrome métabolique<sup>[332]</sup>.

▪ **Les modifications hormonales : cause ou conséquence d'un RCV élevé :**

**Rôle des œstrogènes ovariens :**

L'augmentation du RCV chez la femme ménopausée a été attribué à la disparition des effets des œstrogènes ovariens. Ce serait par le biais de cette carence en œstrogènes endogènes que serait expliquée l'augmentation du RCV chez la femme ménopausée, car la différence de risque, constante, avec les hommes avant la ménopause a tendance à s'estomper rapidement après l'installation de la ménopause. Cette théorie est pourtant actuellement mise à mal devant l'échec des thérapeutiques de remplacement hormonal (œstrogènes) en matière de prévention cardio-vasculaire. Néanmoins, certains auteurs persistent à affirmer que les traitements hormonaux substitutifs développés ne seraient pas adéquats pour combler cette déficience, d'où l'absence d'effet bénéfique, pourtant attendu du traitement hormonal substitutif<sup>[333]</sup>.

L'étude SWAN américaine, intéressante par le fait qu'elle permet de distinguer les effets liés à la ménopause de ceux liés à l'âge, conclut que seules des modifications lipidiques pouvaient être attribuées à la ménopause, en l'occurrence l'augmentation du taux de cholestérol total, LDL cholestérol, et apoB, qui survenaient dans l'année précédant l'installation de la ménopause<sup>[334]</sup>. Il a également été rapporté que les femmes qui présentaient le plus de flushs étaient également celles qui subissaient les modifications lipidiques les plus importantes (augmentation des taux de LDL cholestérol, HDL cholestérol et des triglycérides sanguins), y compris après ajustement sur les taux d'œstradiol et de FSH.

### **Rôle des androgènes:**

L'étude de cohorte SWAN suggère également que les modifications de poids et de tour de taille observées chez les femmes en période péri-ménopausique, entraînaient des changements hormonaux, notamment sur une augmentation du taux de testostérone totale et une diminution de la FSH ; l'inverse n'étant pas vrai.

Cette étude est ainsi venue bouleverser l'idée que le déficit en œstrogènes était principalement responsable de la prise de poids et de l'augmentation du RCV. Ce serait en fait la prise de poids et l'augmentation du tour de taille qui entraînerait des modifications hormonales, notamment du taux de testostérone bio-disponible, qui lui-même serait responsable de l'augmentation du RCV [25]. L'adiposité viscérale, mesurée par le tour de taille, aurait donc des effets sur les hormones stéroïdes.

Dans d'autres études, la relation était inverse, c'est-à-dire que l'augmentation du taux de testostérone biodisponible et la diminution de la SHBG étaient prédictifs d'un risque annuel de survenue d'un syndrome métabolique de 10% et de 13% respectivement [335].

Le déséquilibre de la balance œstrogènes-testostérone au moment de la transition vers la ménopause, à la faveur de la testostérone biodisponible, favorise l'augmentation du tour de taille, de la glycémie mais aussi la baisse du HDL cholestérol [335].

Cette relation est également retrouvée chez les femmes DT2 ménopausées dont les taux de testostérone biodisponible sont plus élevés en présence d'un syndrome métabolique (versus femmes DT2 ménopausées mais sans SM) [332]. Les 2 mécanismes peuvent vraisemblablement coexister.

Le RCV associé est plus élevé chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées de même âge. Le risque est encore plus élevé lorsqu'il s'agit d'une ménopause chirurgicale avec ou sans ovariectomie en comparaison avec la ménopause dite naturelle [336]. Les femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale sont plus à risque de maladie coronaire que les femmes ayant une ménopause naturelle. Le rôle des androgènes, et notamment de la testostérone dont les taux diminuent après la ménopause a donc été suggéré [25]. L'augmentation du risque serait liée à une déficience en testostérone, dont la production persiste dans les ovaires des femmes ménopausées.

Dans le même sens, l'étude Nurses' Health Study a souligné un risque CV doublé chez les femmes ayant subi une hystérectomie avec annexectomie, non substituées en œstrogènes, en comparaison aux femmes ayant eu une ménopause naturelle<sup>[329]</sup>. Cette donnée a été confirmée par la méta-analyse de Atsma qui estime le risque de MCV à 4.55 (IC à 95% : 2.56 – 8.01) chez les femmes ayant subi une annexectomie bilatérale par rapport aux femmes dont la ménopause est survenue naturellement<sup>[330]</sup>. Selon le taux de testostérone bio-disponible, le RCV des patientes décrit une courbe en U, avec un risque significativement plus élevé chez les patientes ayant les taux de testostérone les plus bas (tel qu'après une annexectomie) et les plus élevés<sup>[337]</sup>.

▪ **Période péri-ménopausique :**

La période péri-ménopausique est une phase dynamique, caractérisée par des bouleversements hormonaux. Le profil lipidique se modifie également. En comparaison avec les femmes non ménopausées, mais aussi avec les femmes en phase de ménopause, des différences de profil lipidique apparaissent avec des taux de LDL cholestérol qui sont plus élevés, un nombre élevé de particules LDL petites et denses, des taux abaissés de HDL cholestérol<sup>[338]</sup>. Le RCV semble augmenter chez les femmes durant cette période, où les modifications hormonales sont source de perturbations métaboliques considérables.

### 2.11. La contraception:

En comparaison aux femmes n'ayant jamais eu de contraception, les patientes étant ou ayant été sous contraception oestro-progestative ont un OR brut estimé à 1.54 (IC à 95% : 1.11 – 2.13),  $p = 0.002$ . Cette association disparaît après ajustement sur les différents FDR CV, l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique et l'albuminurie avec un OR estimé à 1.36 (IC à 95% : 0.88 – 2.09),  $p = 0.11$ ). La contraception n'est pas retenue non plus dans le modèle final considérant l'ensemble des facteurs étudiés.

Il est important néanmoins de souligner une limite de notre étude, à savoir l'absence de suivi longitudinal des patientes sous oestro-progestatifs d'une part (caractère transversal de l'étude), et la possibilité de biais de mémoire du fait d'une exposition parfois non actuelle à la contraception, car la plupart des patientes sont ménopausées (86% des patientes).

Par ailleurs, il n'existe pas d'essais randomisés concernant le RCV et les contraceptifs oraux. Néanmoins, depuis les années 1960, de nombreuses études épidémiologiques analysant le lien entre contraception combinée orale et ECV ont été publiées, avec souvent des résultats différents<sup>[339]</sup>.

Parallèlement, ces traitements hormonaux ont évolué, en terme de composition comprenant des doses moins élevées d'œstrogènes et des types de progestatifs différents. Ceci a rendu d'autant plus difficiles les études tentant d'analyser le lien entre contraception et ECV, avec la possibilité d'introduire des biais, et souvent la non-réalisation d'ajustement selon le type de progestatif utilisé. S'agissant d'un traitement combiné, la plupart des études conduites ont comparé les premiers traitements à doses élevées d'éthinyl œstradiol avec les pilules plus récentes dans lesquelles les doses d'œstrogènes mais aussi de progestatifs ont été réduits<sup>[339]</sup>.

## 2.12. Les syndromes dépressifs:

Notre étude retrouve une association forte entre la dépression et la survenue d'ECV. En effet, en analyse par régression logistique univariée comme après ajustement sur les principaux FDR CV et facteurs de confusion éventuels, l'OR brut est de 11.75 (IC à 95% : 8.13 -16.99), l'OR ajusté de 7.35 (IC à 95% : 4.75 – 11.37). Dans le modèle final obtenu, la dépression est significativement associée au risque de survenue d'ECV avec un OR estimé à 6.19 (IC à 95% : 3.99 – 9.62),  $p < 0.001$ ). L'existence d'un lien causal entre dépression et ECV a été établie par différentes études épidémiologiques.

La dépression est actuellement considérée comme un FDR CV, notamment chez les patients diabétiques, chez qui le lien est bidirectionnel. La dépression entraîne des effets négatifs sur l'évolution du diabète, et le diabète est par lui-même un facteur de survenue de dépression, favorisant ainsi l'installation d'un cercle vicieux dont les conséquences sont délétères. Nous avons inclus dans notre étude des cas incidents de patients ayant un ECV, afin de réduire l'introduction de biais. Le dépistage de la dépression a été réalisé dans un délai de 1 à 3 mois après la survenue d'ECV, rendant l'interprétation de nos résultats très prudente. Il est en effet possible qu'une dépression se soit installée après la survenue d'ECV, introduisant ainsi un biais dans l'estimation des OR. Nous ne disposons pas de données antérieures à la survenue d'ECV, concernant la présence éventuelle d'une dépression qui se trouve aussi être fréquemment méconnue chez les patients diabétiques. Ceci est confirmé dans le groupe de patientes contrôle chez qui une dépression méconnue a été retrouvée dans 19.7% (94 patientes). Les données de littérature confirme l'existence d'une association souvent méconnue de la dépression au cours du diabète<sup>[33]</sup>.

Il est établi également que le risque d'ECV est augmenté chez les patients dépressifs, et inversement les patients ayant eu un ECV sont plus à risque de développer un état dépressif majeur.

**a. La dépression et la maladie coronaire :**

Il existe une relation bidirectionnelle entre dépression et maladie coronaire. La survenue d'une dépression après un IDM est fréquente. Elle intéresse près de 20% des patients. La morbi-mortalité est également plus élevée chez les patients qui présentent une dépression comparativement aux patients non dépressifs.

Ainsi, dans l'étude de Bush et al. Publiée en 2001 avec inclusion de 285 patients, la dépression était un facteur indépendant de mortalité, de même que l'âge  $\geq 65$  ans, une FEVG  $< 35\%$  ou la présence d'un diabète sucré. Les taux de mortalité les plus élevés étaient observés chez les patients présentant des syndromes dépressifs sévères. En 1993, Frasure-Smith considérait la dépression comme un facteur prédictif de mortalité cardiaque après un IDM. L'OR associé, ajusté, était estimé à 4.29 (IC à 95% 3.14 – 5.4 ;  $p = 0.013$ )<sup>[340]</sup>. Une autre étude prospective ayant suivi des patients avec angor instable dont 41.1% étaient dépressifs, retrouve une augmentation significative du risque d'IDM fatal et non fatal, après ajustement multiple (OR = 6.73 ( IC à 95% : 2.43 – 18.64 ;  $p < 0.001$ ))<sup>[341]</sup>.

Chez les patients indemnes de maladie coronaire, la dépression est associée à une augmentation de l'incidence de maladie coronarienne et de morbi-mortalité cardiovasculaire. Une étude prospective réalisée chez 5 564 sujets, indemnes de toute maladie coronaire, dont le suivi moyen est de 4.9 ans, retrouve un risque de décès et d'hospitalisation pour IDM significativement plus élevé chez les patients qui avaient déclaré être traité pour une dépression à l'entrée de l'étude (HR = 2.10 ( IC à 95% : 1.04 – 4.23))<sup>[342]</sup>.

Enfin, une méta-analyse conclut à une augmentation de 69% du risque de survenue de maladie coronaire chez les patients ayant un état dépressif clinique<sup>[343]</sup>. La dépression est actuellement reconnue comme étant un facteur de risque de maladie coronaire à part entière.

**b. La dépression et l'AVC :**

Une méta-analyse récente (2016) étudiant le risque de survenue d'un AVC chez les patients présentant un état dépressif, a inclus 36 études, ce qui correspond à 11 350 cas d'AVC parmi 399 791 patients. L'augmentation de risque est de 45% après ajustement sur les différents FDR CV (RR = 1.45 (IC à 95% : 1.31 – 1.61)).

Le risque est significatif, estimé à 1.81 (IC à 95% 1.34 – 2.46) pour l'AVC fatal, de 1.31 (IC à 95% : 1.16 – 1.48) pour l'AVC ischémique. Il est non significatif pour l'AVC hémorragique (RR = 1.16 (IC à 95% : 0.80 – 1.70)) et l'AVC non fatal (RR = 1.18 (IC à 95% : 0.95 – 1.47))<sup>[344]</sup>.

Plusieurs revues systématiques, d'un autre côté, ont recherché les facteurs indépendants décrits comme associés à la survenue d'un état dépressif après un AVC. La plus récente conclut que parmi les 10 facteurs les plus importants à considérer figurent, un âge jeune, un bas niveau d'éducation, un IMC élevé, la pauvreté, le sexe féminin et le tabagisme, de même qu'un antécédent d'infarctus du myocarde<sup>[345]</sup>. En effet, la dépression est une complication grave qui touche 30 à 50% des patients la première année après l'AVC. Elle constitue un facteur prédictif de mortalité<sup>[346]</sup>.

La survie des patients est ainsi moins bonne chez les patients présentant un syndrome dépressif majeur survenu après un AVC ischémique ou hémorragique, dont il constitue un marqueur de mauvais pronostic. Le HR associé après ajustement multiple est de 4.60 (IC à 95% : 1.36 – 15.55 ; p = 0.01)<sup>[347]</sup>.

### **c. La dépression et l'artériopathie des membres inférieurs :**

Les patients atteints d'AOMI ont 2 fois plus de risque de développer un état dépressif par rapport aux patients indemnes d'AOMI<sup>[348]</sup>. Inversement, à l'instar de l'AVC et des maladies coronariennes, la dépression est fréquente chez les patients atteints d'AOMI. La prévalence y est estimée à 26%.

La dépression est également un facteur intervenant dans la survenue d'une AOMI. Peu d'études étudiant ce lien existent. Parmi elles, l'étude ARIC study retrouve une association significative entre état dépressif et AOMI avec un RR estimé à 1.20 (IC à 95% : 0.99 – 1.45) et 1.44 (IC à 95% : 1.19 – 1.74) respectivement pour les classes de patients présentant un niveau faible de symptômes dépressifs et ceux présentant un niveau modéré ou élevé<sup>[349]</sup>.

L'impact de la dépression sur l'évolution clinique de l'AOMI est également important car le statut fonctionnel de ces patients se détériore plus rapidement que les patients atteints d'AOMI non dépressifs<sup>[350]</sup>. L'évolution après un geste de revascularisation est également significativement moins bonne chez les patients dépressifs<sup>[351]</sup>.

### 2.13. L'hypothyroïdie infra-clinique:

Peu d'études ont été réalisées afin d'étudier les liens entre HIC et RCV spécifiquement dans la population DT2, a fortiori chez les femmes. Notre étude révèle une fréquence globale d'HIC de 10.8%, plus importante dans le groupe de patientes avec antécédent d'ECV où elle est estimée à 18.7% versus 6.9% dans le groupe témoin. En effet, l'HIC semble plus fréquente chez les patients ayant subi un ECV. L'étude de cohorte prospective de la Rotterdam Study, réalisée chez 1149 femmes âgées en moyenne de 68.9 ans, retrouve une HIC chez 21.5% des femmes ayant eu un infarctus du myocarde, alors que la prévalence globale y est de 11.8%. Le risque d'ECV associé est estimé à 2.3 (IC à 95% : 1.3 - 4.0), après ajustement multiple<sup>[352]</sup>. Inversement, 24.4% des patients DT2 ayant une HIC ont présenté un ECV versus 10.1% du groupe de patients DT2 en euthyroïdie, confirmant ainsi un risque plus élevé de survenue d'ECV après ajustement multiple (angor, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et AVC) chez les patients en HIC<sup>[289]</sup>.

Dans le même sens, 2 études prospectives réalisées sur la même population en 2004 puis en 2010 ont également révélé une augmentation de 2.5 fois du risque de cardiopathie ischémique en situation d'HIC (OR = 2.5 (IC à 95% : 1.1 – 5.4 ; p = 0.02)<sup>[353, 354]</sup>.

Enfin, 2 méta-analyses récentes sont venues confirmer l'augmentation modérée du risque cardiovasculaire chez les patients en HIC. L'âge serait un facteur important à considérer, conférant un risque de maladie coronaire augmenté de 51% lorsque l'HIC est présente chez les moins de 65 ans par rapport aux patients âgés de plus de 65 ans. Le taux de TSH<sub>us</sub> serait également déterminant augmentant le risque de 89% lorsque la TSH<sub>us</sub> est comprise entre 10 et 19 mUI/<sup>[210]</sup>.

Notre étude met en avant une association fortement significative de l'HIC avec la survenue d'ECV. Au cours du diabète, le lien entre l'HIC et la macro-angiopathie diabétique a été étudié et confirmé avec un OR estimé de 2.87 (IC à 95% : 1.53 – 5.39 ; p = 0.001)<sup>[206]</sup>. L'AOMI serait ainsi également favorisée de manière indépendante par la présence d'une HIC avec un risque estimé de 1.85 ( IC à 95% : 1.35 – 2.54)<sup>[287]</sup>.

Afin d'étayer cela, le processus d'athérogénèse a été exploré à l'aide de différents procédés. Morphologiquement, l'épaisseur intima-média carotidienne mesurée est significativement plus importante au cours de l'hypothyroïdie mais aussi au cours de l'HIC<sup>[355]</sup>. Les anomalies du métabolisme lipidique sont également retrouvées, mais sont parfois source de controverse, quant au mécanisme qui en serait responsable.

La TSH<sub>us</sub> est corrélée chez les femmes à l'IMC, au tour de taille, à la glycémie, l'HTA et au taux de cholestérol total, de TG et inversement au taux de HDL. L'élévation de la TSH<sub>us</sub> à partir de 2.1 mUI/l serait donc associée à un profil métabolique propice au développement d'athérosclérose et de survenue de MCV (OR de 1.38 (IC à 95% : 1.17 – 1.62)<sup>[288]</sup>. L'explication avancée par certains auteurs serait que l'augmentation de la TSH<sub>us</sub> ne serait non pas à l'origine de ce profil mais constituerait plutôt une conséquence de l'obésité. Le tissu adipeux pourrait en effet exercer une action sur le système hypothalamo-hypophysaire, entraînant une modification des taux de sécrétion de la TSH <sup>[288]</sup>.

Une baisse significative du LDL et une amélioration de la fonction endothéliale sous traitement par lévothyroxine a été avancée par quelques essais cliniques, cependant non confirmées par d'autres<sup>[204, 356]</sup>. L'effet bénéfique de lévothyroxine sur la réduction du risque d'infarctus, de mortalité cardiovasculaire et toutes causes lors de l'étude de cohorte rétrospective n'a pas été démontré non plus, sauf pour les patients de moins de 65 ans dont le risque de mortalité est alors réduit de 37%<sup>[357]</sup>.

L'atteinte de la réserve coronaire constitue une autre hypothèse pour expliquer l'augmentation du risque d'évènement coronarien au cours de l'HIC. En effet, le flux de réserve coronaire est significativement diminué chez les patients atteints d'HIC en comparaison avec le groupe contrôle, ce qui révèle l'existence d'une dysfonction de la microcirculation coronaire chez ces patients<sup>[358]</sup>.

L'albuminurie, marqueur de risque cardio-vasculaire mais aussi de néphropathie diabétique est également significativement associée au risque d'ECV chez les patientes DT2 en HIC. L'OR y est estimé à 4.02 (IC à 95% : 1.32 – 12.78 ; p = 0.015)<sup>[289]</sup>. Dans notre étude, l'association HIC et ECV n'est pas modifiée par l'ajustement sur la présence d'une albuminurie.

Une association entre taux de TSH et excrétion urinaire d'albumine, au cours du DT2, indépendante de l'âge, du sexe, de la durée du diabète, de la PA systolique et du taux de triglycérides a déjà été rapportée. La dysfonction endothéliale au niveau glomérulaire y jouerait un rôle important<sup>[359]</sup>. Le risque de néphropathie diabétique serait augmenté de 74% par la présence d'une HIC et apparaîtrait même au stade de pré-diabète<sup>[287, 360]</sup>.

Le développement de la micro-angiopathie diabétique rétinienne, rénale ou neurologique semble ainsi être influencée par la présence d'une HIC. Une association significative entre rétinopathie diabétique et hypothyroïdie infra-clinique mais aussi avec la néphropathie et la neuropathie diabétique a été établie<sup>[287, 361]</sup>. Néanmoins, le nombre d'études réalisées reste faible. Des études de cohorte permettraient certainement de mieux préciser le rôle de l'HIC sur la survenue de complications diabétiques micro-angiopathiques mais aussi macroangiopathiques.

## Synthèse générale et conclusion :

Notre travail, au travers d'une étude, analytique transversale de type cas-témoins, nous a permis de répondre aux principaux objectifs prédéfinis, présentés ci-dessous :

### 1. Caractéristiques clinico-épidémiologiques de la population d'étude :

La description des caractéristiques clinico-épidémiologiques de la population d'étude a révélé une fréquence élevée de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires classiques dont l'HTA, la dyslipidémie. Les objectifs de LDL cholestérol  $< 1$  g/l lipidiques sont atteints chez seulement 34.3% des patientes. Elles ont également souvent un HDL cholestérol bas, des triglycérides sanguins élevés. L'équilibre glycémique avec une HbA1c  $< 7$  % n'est atteint que chez 25.6% des patientes. Les complications micro-angiopathiques sont également fréquentes, intéressant respectivement 32.6% des patientes pour la rétinopathie diabétique, 39.1% des patientes pour la néphropathie et 22.4% pour la neuropathie diabétique dépistée à l'aide du DN4, 17.6 % lorsque recherchée par le monofilament.

L'obésité et la sédentarité y sont également présentes, en proportion considérable, 85% et 65.3% respectivement. Bien que l'obésité ne soit pas clairement considérée comme un facteur pronostique de survenue d'ECV au cours du DT2, elle est un facteur important d'insulino-résistance et de déséquilibre métabolique. La sédentarité entraîne des effets similaires, et constitue un FDR CV à part entière. La lutte contre ces facteurs, au même titre que l'HTA et la dyslipidémie, en particulier chez les femmes est un élément important à considérer dans la prise en charge de ces patientes.

Le tabagisme passif, dont l'impact sur la survenue d'ECV est reconnu, est subi par 16.8% des femmes diabétiques. De par sa fréquence et de son impact potentiel sur le pronostic des patientes, le recueil de cette information et sa prise en considération dans la stratification du RCV des patientes nous semblent nécessaires. L'information des patients des effets du tabagisme passif et son éviction sont également indispensables.

Notre étude a permis également de souligner la fréquence de la dépression, méconnue par ailleurs, de la ménopause précoce et de l'hypothyroïdie infra-clinique respectivement de 37.8%, 29.7% et 12.2%.

## **2. Mesurer les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques dans la population féminine diabétique de type 2 :**

L'étude comparative des groupes avec et sans ECV nous a permis d'étudier la fréquence de répartition de chacun des facteurs et d'en préciser la significativité statistique au risque alpha de 5%. Ensuite, les analyses de régression logistique binaire, nous ont permis de confirmer, à l'instar des études internationales sur le sujet, l'association significative de l'HTA, de la dyslipidémie, des antécédents familiaux d'évènements cardio-vasculaires mais aussi de la sédentarité et du tabagisme passif avec la survenue d'évènements cardio-vasculaires en analyse univariée puis multivariée.

Elle a permis également de révéler l'association significative avec la survenue d'EVC du déséquilibre glycémique, tel que cela est rapporté dans de nombreuses études internationales. La prise en charge optimale des facteurs modifiables est nécessaire, en particulier de l'HTA, de la dyslipidémie, mais aussi la lutte contre l'obésité et l'inactivité physique.

## **3. Identifier le rôle d'autres facteurs incriminés éventuels dans la survenue d'évènements cardiovasculaires dans la population d'étude :**

Une association significative, après ajustement multiple, a été mise en évidence de différents facteurs tels que la ménopause, mais aussi de la dépression et de l'hypothyroïdie infra-clinique avec les ECV. Les OR correspondants sont **OR = 2.54 (IC à 95% : 1.17 – 5.53)** pour la ménopause précoce, **7.35 (IC à 95% : 4.75 – 11.37)** pour la dépression et **1.95 (IC à 95% : 1.10 – 4.47)** pour l'hypothyroïdie infra-clinique.

La ménopause précoce est reconnue comme étant associée au RCV chez les femmes, celle-ci semblant être la conséquence d'un RCV initial plus élevé chez les femmes diabétiques plutôt que l'inverse. Toutefois, les femmes diabétiques dont la ménopause est survenue à un âge précoce, pourrait représenter un sous-groupe de femmes dont le pronostic cardio-vasculaire est plus péjoratif, et nécessitant une attention particulière pour le dépistage et le traitement optimisé de l'ensemble des FDR CV.

La dépression, touchant plus de 37% de nos patientes, est significativement associée au risque d'ECV. Elle constitue une co-morbidité aux effets néfastes sur l'évolution et les complications du diabète. Un dépistage systématique et une prise en charge adaptée de cette affection permettrait de réduire son impact sur le RCV des femmes diabétiques.

Cependant, la contraception oestro-progestative, associée en univariée à la survenue d'ECV, ne l'est pas après ajustement sur les principaux FDR CV. Il est difficile en effet d'établir un lien entre la COC et la survenue d'ECV, du fait du mode de recueil de l'information (biais de mémoire), de la multiplicité des contraceptifs possibles ainsi que de la durée variable de la contraception suivie par les patientes. La littérature souligne la présence d'un risque augmenté chez les patientes diabétiques pour lesquelles elle est fortement déconseillée. La COC est donc contre-indiquée chez la femme diabétique du fait d'un RCV plus élevé, à fortiori en présence d'autres FDR CV tels que l'HTA et tabagisme, ce qui est le plus souvent le cas chez nos patientes.

Notre étude n'a pas permis de retrouver d'association significative entre les maladies inflammatoires et la survenue d'ECV. Elles constituent pourtant des facteurs dont l'impact est reconnu, et comptabilisées comme facteur de risque cardio-vasculaire à part entière en ce qui concerne des pathologies systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus systémique. Notre échantillon, trop faible au regard de la prévalence de ces affections dans la population, explique probablement l'absence de lien dans notre étude.

Enfin, l'hypothyroïdie infra-clinique semble également jouer un rôle dans la survenue d'ECV. Toutefois, son rôle reste à définir.

#### **4. Elaborer un modèle de risque cardio-vasculaire évaluant le risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires dans notre population**

Le modèle final de régression logistique binaire tenant compte de l'ensemble des variables significatives en analyse univariée, retient comme facteurs significativement associés à la survenue d'ECV les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires dont le tabagisme passif mais aussi l'équilibre glycémique, la ménopause et la dépression ( $p < 10^{-3}$ ). Il nous semble important de considérer ces 2 derniers facteurs dans la prise en charge de ces patientes, au même titre que les facteurs de risque cardio-vasculaires dits standards.

Un intérêt tout particulier doit être porté au dépistage de la dépression et à sa prise en charge, car ses effets sont tout aussi mauvais, aussi bien chez les patientes indemnes d'ECV que chez les patientes ayant subi un ECV, comme cela est rapporté par de nombreux auteurs. Le traitement de cette affection peut avoir par ailleurs un impact positif sur l'équilibre glycémique et contribuer ainsi indirectement à la prévention cardio-vasculaire.

Concernant l'HIC, notre étude met en évidence une association significative après ajustement multiple sur les principaux FDR CV, mais le modèle final proposé ne retrouve plus cette association, ce qui suppose le rôle possible de facteurs confondants. Des études prospectives à plus grande échelle seront probablement nécessaires afin d'en mesurer plus précisément l'effet.

Notre étude a pour force son caractère analytique. Les patientes du groupe témoins sélectionnées ont des caractéristiques similaires aux patientes du groupe de cas sauf pour l'évènement considéré, c'est-à-dire la présence d'un évènement cardio-vasculaire.

Les limites de notre étude sont liées à son caractère transversal. Il n'a pas été réalisé de suivi longitudinal prospectif. Les patientes ayant eu un ECV fatal n'ont pas été incluses dans l'étude. Nos résultats sont donc interprétés pour des ECV non mortels. Le lien statistiquement significatif ou non avec la survenue d'ECV, en analyse univariée et multivariée ne permet pas de préciser la chronologie de survenue des différentes anomalies enregistrées. Un biais de mémorisation est également possible concernant les données recueillies par anamnèse telle que l'âge de la ménopause, le type et la durée d'utilisation des contraceptifs chez les femmes déjà ménopausées.

Un biais est également possible dans l'évaluation de la dépression qui a été réalisée à distance de l'ECV. Ceci a pu occasionné une surestimation de la fréquence de la dépression dans le groupe de cas.

En conclusion, notre étude met en exergue une fréquence importante des principaux facteurs de risque cardio-vasculaires chez nos patientes. L'obésité, la sédentarité y sont particulièrement fréquentes. Notre travail révèle également une fréquence particulière du tabagisme passif dont l'association avec la survenue d'un ECV est significative, après ajustement multiple.

Peu de patientes atteignent les objectifs lipidiques et glycémiques. Parmi les facteurs associés étudiés, notre étude met en évidence une fréquence importante de la dépression, significativement associée au risque d'ECV également, tel que décrit dans les publications internationales. Le risque d'ECV est également significatif selon le type de ménopause, en cas de ménopause précoce. Le lien avec les maladies inflammatoires et la contraception orale n'a cependant pas été retrouvé. Le rôle de l'HIC, assez fréquente, reste à préciser.



## Références bibliographiques

1. [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/fr/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/fr/).
2. Kip, K.E., et al., *The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(7): p. 701-7.
3. Gellman, M.D. and J.R. Turner, *Encyclopedia of Behavioral Medicine. Chapter: Cardiac Events by Siqin Ye*. 2013. **3**: p. 331 - 332.
4. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases* Organization, Geneva, 2011.
5. Roglic, G. and N. Unwin, *Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010*. Diabetes Res Clin Pract, 2010. **87**(1): p. 15-9.
6. Haffner, S., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998. **339**: p. 229 - 234.
7. Booth, G.L., et al., *Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with nondiabetic people: A population-based retrospective cohort study*. Lancet, 2006. **368**: p. 29 - 36.
8. Laing, S.P., et al., *The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus*. Diabet Med. 1999;**16**:466–471. Diabet Med, 1999. **16**(466 - 471).
9. Peterson, C.M., *Chapter 11. Influence of Diabetes Mellitus on Vascular Disease and Its Complications*. .
10. *Institut National de Santé Publique. Projet TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord), enquête nationale de santé 2005 (Contrat N°ICA3-CT-2002-10011)*.
11. *Organisation Mondiale de la Santé. MNT Profils de pays. OMS, Vol. Algérie 2011*. 2011.
12. *Organisation mondiale de la Santé – Profils des pays pour les maladies non transmissibles (MNT)*. 2014.
13. Benkhedda, S., et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors associated to hypertension in the Algerian population. A National survey. Report SAHA*. Journal of Hypertension, 2005. **23**(Suppl 2).
14. Boukli Hacène, L. and K. Meguenni, *[Cardiovascular risk factors in Tlemcen (Algeria)]*. Sante, 2007. **17**(3): p. 153-158.
15. Houti, L., et al., *Prevalence of Metabolic Syndrome and its Related Risk Factors in the City of Oran, Algeria: the ISOR Study*. Ethn Dis. , 2016. **26**(1): p. 99 - 106.
16. Lamri, L., E. Gripiotis, and A. Ferrario, *Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications*. Global Health, 2014. **10**: p. 11.
17. Mulnier, H.E., et al., *Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database*. Diabetologia, 2006. **49**(12): p. 2859-65.
18. Eriksson, M., et al., *Differences in cardiovascular risk factors and socioeconomic status do not explain the increased risk of death after a first stroke in diabetic patients: results from the Swedish Stroke Register*. Diabetologia, 2013. **56**(10): p. 2181-6.

19. Juutilainen, A., et al., *Gender Difference in the Impact of Type 2 Diabetes on Coronary Heart Disease Risk*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(12): p. 2898 - 2904.
20. Mulnier, H.E., et al., *Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database*. *Diabetologia*, 2008. **51**(9): p. 1639-45.
21. Gulati, M. and C.N. Merz, *New cholesterol guidelines and primary prevention in women*. *Trends Cardiovasc Med*, 2015. **25**(2): p. 84-94.
22. Stock, E.O. and R. Redberg, *Cardiovascular disease in women*. *Curr Probl Cardiol*, 2012. **37**(11): p. 450-526.
23. Krämer, H., et al., *Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study*. *Cardiovasc Diabetol*, 2012. **11**(88): p. 1 - 9.
24. Franzini, L., et al., *Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013. **23**(3): p. 235-41.
25. Barrett-Connor, E., *Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *Curr Opin Pharmacol*, 2013. **13**(2): p. 186-91.
26. Kearney, P.M., et al., *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis*. *The Lancet*, 2008. **371**(9607): p. 117-125.
27. Bellamy, L., et al., *Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2007. **335**(7627): p. 974.
28. Magee, M.F., et al., *Sex, Prescribing Practices and Guideline Recommended, Blood Pressure, and LDL Cholesterol Targets at Baseline in the BARI 2D Trial*. *Int J Endocrinol*, 2015. **2015**: p. 610239.
29. Mascarenhas-Melo, F., et al., *Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women*. *Cardiovasc Diabetol*, 2013. **12**(61).
30. Charlton, F., et al., *Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease*. *Heart Lung Circ*, 2014. **23**(3): p. 203-12.
31. Goueslard, K., et al., *Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus*. *Cardiovasc Diabetol*, 2016. **15**: p. 15.
32. Wannamethee, S.G., et al., *Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study*. *Diabetologia*, 2012. **55**(1): p. 80-7.
33. Anderson, R.J., et al., *The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(6): p. 1069-1078.
34. Katon, W., et al., *Depression and diabetes: a potentially lethal combination*. *J Gen Intern Med*, 2008. **23**(10): p. 1571-5.
35. Chentli, F., et al., *Gender discrimination for women with diabetes mellitus in Algeria*. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014. **18**(6): p. 804-10.
36. Consultation, R.o.a.W., *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. 1999.
37. Grimaldi, A., *Diagnostic du diabète*. *AKOS (Traité de Médecine)*, 2012: p. 49753.
38. *Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes - 2011* *Diabetes Care*, 2011. **34** p. S4 - S10.

39. Kothari, V., et al., *UKPDS 60: Risk of Stroke in Type 2 Diabetes Estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine*. *Stroke*, 2002. **33**(7): p. 1776-1781.
40. Shaw, J.E., R.A. Sicree, and P.Z. Zimmet, *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. **87**: p. 4 -14.
41. *Rapport mondial sur le diabète. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016.*
42. Sicree, R. and J.E. Shaw, *Type 2 diabetes: An epidemic or not, and why it is happening*. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2007. **1**: p. 75-81.
43. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. . 2013.*
44. Ben Romdhane, H., et al., *Prevalence of diabetes in Northern African countries: the case of Tunisia*. *BMC Public Health*, 2014. **14**: p. 86.
45. *Institut National de Santé Publique: Enquête Nationale de Santé 1990. 1992.*
46. *Rapport de l'approche Step Wise - OMS, Algérie. Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux zones pilotes (Approche Step Wise), Algérie 2003. République Algérienne Démocratique et Populaire. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière Direction de la Prévention, Alger 2004.*
47. Chami, M.A., et al., *Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne*. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2015. **9**(2): p. 210-215.
48. Belhadj, M., et al., *DiabCare Algérie*. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2011. **5**(4): p. 24-28.
49. Howard, G., et al., *Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators*. *Circulation*, 1996. **93**(10): p. 1809 - 1817.
50. Ginsberg, H.N., *Insulin resistance and cardiovascular disease*. *J Clin Invest.*, 2000. **106**(4): p. 453 - 458.
51. Holman, R.R., et al., *10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2008. **359**: p. 1577 - 1589.
52. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study* *BMJ*, 2000. **321**(7258): p. 405 - 412.
53. Thygesen, K., et al., *Expert Consensus Document: Third universal definition of myocardial infarction*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2551-2567.
54. Van Belle, E., P. Vladimir Ennezat, and M. Bertrand, *Angine de poitrine stable*. *EMC - Cardiologie*, 2011. **6**(4): p. 1-8.
55. Turner, R.C., et al., *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23)* *BMJ*, 1998. **316**: p. 823-828.
56. Albers, G.W., et al., *Transient ischemic attack: Proposal for a new definition*. *N Engl J Med*, 2002. **347**: p. 1713-1716.
57. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. *Stroke*, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
58. Aho, K., et al., *Cerebrovascular disease in the community: results of the WHO collaboration study*. *Bull World Health Organ*, 1980. **58**: p. 113-130.

59. Albertson, M. and J. Sharma, *Stroke: Current concepts*. S D Med, 2014. **67**(11): p. 455, 457-461, 463-5.
60. Eriksson, M., B. Carlberg, and M. Eliasson, *The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study*. Cerebrovasc Dis, 2012. **34**: p. 153-160.
61. Perlemuter, L. and G. Perlemuter, *Guide de thérapeutique 2015. Chap. Artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs (AOMI)* 8ème Edition Elsevier-Masson, 2015(224 - 228).
62. Rose, G.A., et al., *Cardiovascular Survey Methods*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1982.
63. Haigh, K., et al., *Peripheral arterial disease: Screening in general practice*. Australian Family Physician, 2013. **42**(6).
64. Maggee, T.R., et al., *Should we palpate foot pulses?* Annals of the Royal College of Surgeons of England 1992. **74**: p. 166-168.
65. Rooke, T.W., et al., *2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline)*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(19): p. 2020 - 2045.
66. Aboyans, V., et al., *Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index A Scientific Statement From the American Heart Association* Circulation, 2012. **126**: p. 2890-2909.
67. Caruana, M.F., A.W. Bradbury, and D.J. Adam, *The Validity, Reliability, Reproducibility and Extended Utility of Ankle to Brachial Pressure Index in Current Vascular Surgical Practice*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2005. **29**(5): p. 443-451.
68. Aboyans, V., et al., *Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. J Vasc Surg, 2007. **45**(2): p. 319-27.
69. Bacourt, F., D. Foster, and E. Mignon, *Athérosclérose oblitérante des membres inférieurs*. EMC - Angéiologie, 2010. **5**(1): p. 1-13.
70. Norman, P., et al., *Peripheral Arterial Disease and Risk of Cardiac Death in Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, 2009. **29**(3): p. 575 - 580.
71. Williams, D.T., M.D. Harding, and P. Price, *An Evaluation of the Efficacy of Methods Used in Screening for Lower-Limb Arterial Disease in Diabetes*. Diabetes Care, 2005. **28**: p. 2206-2210.
72. Orasanu, G. and J. Plutzky, *The pathologic continuum of diabetic vascular disease*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(5 Suppl): p. S35-42.
73. Grimaldi, A. and H.-H. A., *Guide pratique du diabète (4e édition). Chapitre 18: Microangiopathie diabétique*. Elsevier-Masson. 2009.
74. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. The Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-853.
75. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. N Engl J Med, 1993. **329**: p. 977-986.
76. Keen, H., *The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. Health Trends, 1994. **26**(2): p. 41 - 43.
77. Yokoyama, I., et al., *Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease*. J Nucl Med. , 2000. **41**(6): p. 978-85.

78. Ballard, D.J., et al., *Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus*. Diabetes, 1988. **37**: p. 405 - 412.
79. Dinneen, S.F. and H.C. Gerstein, *The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Arch. Intern. Med., 1997. **157**: p. 1413 - 1418.
80. Perkovic, V., et al., *The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and metaanalysis*. PLoS Med, 2008. **5**: p. e207.
81. Abbott, K.C., L.R. Sanders, and G.L. Bakris, *Microalbuminuria in non-insulindependent diabetes mellitus. Implications for renal survival*. Arch. Intern. Med., 1994. **154**: p. 146 - 153.
82. Parving, H.-H., et al., *Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients*. Kidney International, 1992. **41**(4): p. 758-762.
83. Gall, M.A., et al., *Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients*. Diabetologia, 1991. **34**: p. 655 - 661.
84. Shimizu, M., et al., *Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy*. Diabetes Care, 2013. **36**: p. 3655 - 3662.
85. Boyd, S.R., et al., *Rétinopathie*. Canadian Journal of Diabetes, 2013. **37**: p. S513-S517.
86. Kohner, E.M., et al., *United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors*. Arch. Ophthalmol., 1998. **116**: p. 297 - 303.
87. Vinik, A.I., et al., *Diabetic neuropathies*. Diabetologia, 2000. **43**: p. 957 - 973.
88. Edwards, J.L., et al., *Diabetic neuropathy: mechanisms to management*. Pharmacol Ther. , 2008. **120**: p. 1 - 34.
89. Pirart, J., *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973*. Diabet Med, 1977. **3**: p. 97 - 107.
90. Boulton, A.J., et al., *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 956 - 962.
91. Malik, R.A., S. Tesfaye, and P.G. Newrick, *Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy*. Diabetologia, 2005. **48**: p. 578 - 585.
92. Dawber, T.R., G.F. Meadors, and F.E. Moore, *Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study*. Am J Public Health, 1951. **41**: p. 279 - 286.
93. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J, 2003. **24**: p. 987 - 1003.
94. Simon, A., et al., *Current possibilities for detecting high risk of cardiovascular disease*. Int J Cardiol, 2006. **110**(2): p. 146-52.
95. Ryden, L., et al., *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J, 2013. **34**(39): p. 3035-87.
96. Piro, M., et al., *Sex-related differences in myocardial remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**: p. 1057 - 1065.
97. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens., 2007. **25**(6): p. 1105 - 1187.

98. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration.* Lancet, 2002. **360**: p. 1903 - 1913.
99. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, E., and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143 - 421.
100. Grundy, S.M., et al., *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.* Circulation, 2004. **110**(2): p. 227-39.
101. Vergès, B., *New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes* Diabetes Metab, 2005. **31**: p. 429-439.
102. Turner, R.C., et al., *Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23).* BMJ, 1998. **316**: p. 823-828.
103. Mc Ewen, L.N., et al., *Predictors of Mortality Over 8 Years in Type 2 Diabetic Patients: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD).* Diabetes Care, 2012. **35**: p. 1301-1309.
104. Eliasson, B., et al., *Clinical usefulness of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register.* Diabetes Care, 2011. **34**: p. 2095-2100.
105. Taskinen, M.R., *Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice.* Diabetologia, 2003. **46**(6): p. 733-49.
106. Chahil, T.J. and H.N. Ginsberg, *Diabetic dyslipidemia.* Endocrinol Metab Clin North Am 2006. **35**: p. 491-510.
107. Vergès, B., *New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes.* Diabetes Metab. 2005, 2005. **31**: p. 429-439.
108. Rabar, S., et al., *Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance.* BMJ, 2014. **349**: p. g4356.
109. Leander, K., et al., *Family History of Coronary Heart Disease, a Strong Risk Factor for Myocardial Infarction Interacting with Other Cardiovascular Risk Factors: Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP).* Epidemiology, 2001. **12**(2): p. 215-221.
110. Roncaglioni, M.C., et al., *Role of Family History in Patients With Myocardial Infarction: An Italian Case-Control Study.* Circulation, 1997. **85**: p. 2065-2072.
111. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* Eur Heart J, 2007. **28**(19): p. 2375-414.
112. Burns, D.M., *Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease.* Progress in Cardiovascular Diseases, 2003. **46**(1): p. 11-29.
113. Barnoya, J. and S.A. Glantz, *Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as Large as Smoking.* Circulation, 2005. **111**(20): p. 2684-98.
114. He, Y., et al., *Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked.* Circulation, 2008. **118**(15): p. 1535-40.
115. *Organisation mondiale de la santé (OMS). Réduire les risques et promouvoir une vie saine. Rapport sur la santé dans le monde 2002.*

116. *Centers for Disease Control and Prevention: Surgeon General's Report on Physical Activity and Health. Springfield, VA, National Technical Information Service, 1996.*
117. Stegenga, H., et al., *Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance.* BMJ, 2014. **349**: p. g6608.
118. *International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.* Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf). 2005.
119. *Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report on the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III).* JAMA, 2001. **285**: p. 2486 - 2497.
120. Ferriero, A.M. and M.L. Specchia, *Chapter: Obesity and Diabetes. A Systematic Review of Key Issues in Public Health*, 2015: p. 89-108.
121. Atek, M., et al., *L'Obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie. Projet TAHINA.* Institut national de santé publique, 2010: p. 1 - 93.
122. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition.* Circulation, 2004. **109**(3): p. 433-8.
123. Ferri, F.F., *Metabolic Syndrome. F.A.C.P.Ferri's Clinical Advisor 2016, 793-794.e1.* 2016: p. 793-794.e1.
124. Poorolajal, J., et al., *How much excess body weight, blood sugar, or age can double the risk of hypertension?* Public Health, 2016. **133**: p. 14-8.
125. Grundy, S.M., et al., *Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management.* Circulation, 2004. **109**(4): p. 551-6.
126. Bitton, A. and T.A. Gaziano, *The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment.* Prog Cardiovasc Dis, 2010. **53**(1): p. 68-78.
127. Bastuji-Garin, S., et al., *The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients.* J Hypertens 2002. **20**: p. 1973 - 1980.
128. Brindle, P., et al., *Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study* BMJ, 2003. **327**: p. 1267 - 1273.
129. Pasternak, R.C., et al., *Task Force #1—Identification of Coronary Heart Disease Risk: Is There a Detection Gap?* JACC, 2003. **41**(11): p. 1863 - 74.
130. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study.* Circulation, 2002. **105**: p. 310 - 315.
131. Ferrières, J., *Évaluation du risque cardiovasculaire.* Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2012. **4**(4): p. 248-258.
132. Haq, I.U., et al., *Prediction of coronary risk for primary prevention of coronary heart disease: a comparison of methods.* QJM, 1999. **92**: p. 379 - 385.
133. Ridker, P.M., et al., *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score.* JAMA, 2007. **297**: p. 611 - 619.
134. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men.* Circulation, 2008. **118**: p. 2243 - 2251.

135. Gaziano, T.A., et al., *Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort*. *Lancet*, 2008. **371**: p. 923 - 931.
136. Stevens, R.J., et al., *The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56)*. *Clinical Science*, 2001. **101**: p. 671 - 679.
137. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *The Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-952.
138. *Classification of atherosclerotic lesions : report of a study group*. *World Health Organization*. . 1958. **143**(1 - 20).
139. Glorian, M. and I. Limon, *L'athérosclérose, une maladie inflammatoire*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007. **2007**(389): p. 43 - 48.
140. Stary, H.C., D.H. Blankenhorn, and A.B. Chandler, *A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Arterioscler Thromb* 1992. **12**: p. 120 - 134.
141. Stary, H.C., et al., *A Definition of Initial, Fatty Streak, and Intermediate Lesions of Atherosclerosis A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Arterioscler Thromb* 1994: p. 840 - 856.
142. Stary, H.C., et al., *A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**: p. 1512 - 1531.
143. Barry, M., et al., *[Biometric and histological study of human, porcine and sheep internal thoracic arteries (reflections on their use in revascularization of arteries of less than four millimetres diameter)]*. *Morphologie*, 2007. **91**(292): p. 24-8.
144. Tortora, G. and B. Derrickso, *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck*. . 2009.
145. Schwenke, D.C. and T.E. Carew, *Initiation of Atherosclerotic Lesions in Cholesterol-fed Rabbits II. Selective Retention of LDL vs. Selective Increases in LDL Permeability in Susceptible Sites of Arteries*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 1989. **9**(6): p. 908 - 918
146. de Winther, M., et al., *Macrophage Scavenger Receptor Class A A Multifunctional Receptor in Atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2000. **20**: p. 290 - 297.
147. Emerging Risk Factors Collaboration, et al., *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies*. *Lancet*, 2010. **375**: p. 2215–2222.
148. Logue, J., et al., *Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women?* *Diabetologia*, 2011. **54**(12): p. 3003-6.
149. Barrett-Connor, E., *Why women Have Less Heart Disease Than Men and How Diabetes Modifies Women's Usual Cardiac Protection: A 40-Year Rancho Bernardo Cohort Study*. *Glob Heart*, 2013. **8**(2): p. 95-104.
150. Roglic, G. and N. Unwin, *Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010*. *Diabetes research and clinical practice*, 2010. **87**: p. 15-19.
151. Mozaffarian, D., et al., *Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2015. **131**: p. e29–e322.

152. Jespersen, L., et al., *Stable angina pectoris with noobstructive coronary artery disease is associated with increa-sed risks of major adverse cardiovascular events.* . Eur Heart J, 2012. **33**(33): p. 734 - 44.
153. Mounier-Vehier, C., et al., *Gender-related differences inthe management of hypertension by cardiologists: the PARITEstudy.* Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**: p. 271 - 80.
154. Mosca, L., *Guide to Preventive Cardiology for Women.* Circulation, 1999. **99**: p. 2480-2484.
155. Couillard, C., et al., *Gender difference in postprandial lipidemia. Importance of visceral adipose tissue accumulation.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999. **19**: p. 2448 - 2455.
156. Ehrmann, D.A., *Polycystic ovary syndrome.* N Engl J Med, 2005. **352**: p. 1223 - 1236.
157. Russo, G., et al., *Age- and Gender-Related Differences in LDL-Cholesterol Management in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Int J Endocrinol, 2015. **2015**: p. 957105.
158. Rossi, M.C., et al., *Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes.* Diabetes Care, 2013. **36**: p. 3162–3168.
159. Kearney, P.M., et al., *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.* The Lancet, 2008. **371**(9607): p. 117-125.
160. *NICE guidelines [CG181] Published date: July 2014. Last updated: January 2015.*
161. Ginsberg, H.N., et al., *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus.* n engl j med, 2010. **362**(17): p. 1563-74.
162. Juutilainen, A., et al., *Type 2 diabetes as a "Coronary Heart Disease Equivalent": An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects.* Diabetes Care, 2005. **28**: p. 2901-2907.
163. Spencer, E.A., et al., *Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study.* Eur J Epidemiol, 2008. **23**: p. 793-799.
164. Natarajan, S., et al., *Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease.* Arch Intern Med, 2003. **163**(14): p. 1735 - 1740.
165. Lee, C., et al., *Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis.* Diabetes Metab, 2012. **38**(5): p. 420-7.
166. Huxley, R.R., F. Barzi, and M. Woodward, *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies.* BMJ, 2006: p. 1-6.
167. Lee, C., et al., *Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: A gender-specific meta-analysis.* Diabetes & Metabolism, 2012. **38**: p. 420–427.
168. Peters, S., R. Huxley, and M. Woodward, *Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events.* Diabetologia 2014. **57**: p. 1542 - 1551.
169. Gregg, E.W., et al., *Mortality Trends in Men and Women with Diabetes, 1971 to 2000.* Ann Intern Med, 2007. **147**(3): p. 149-155.
170. Gu, K., C. Cowie, and M. Harris, *Diabetes and decline in heart disease mortality in U.S. Adults.* JAMA 1999. **281**(14): p. 1291 - 1297.
171. Ballotari, P., et al., *Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy).* Int J Endocrinol, 2015. **2015**: p. 914057.
172. Hu, G., *Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes.* Diabetologia, 2003. **46**(5): p. 608-17.

173. Norhammar, A., et al., *Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA)*. *Heart*, 2008. **94**(12): p. 1565-70.
174. Arslanian-Engoren, C., et al., *Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes*. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(9): p. 1177-81.
175. Mosca, L. and Al., *Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women*. *Circulation*, 2004. **109**: p. 672–693.
176. *Research on Menopause. Report of a WHO Scientific Group. Geneva.Switzerland: World Health Organization; 1981. Report No.: 670*.
177. Utian, W.H., *The International Menopause Society menopause-related terminology definitions*. *Climateric*, 1999. **2**(4): p. 284 - 286.
178. Harlow, S.D., et al., *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging*. *Fertil Steril*, 2012. **97**(4): p. 843-51.
179. Barrett-Connor, E. and D.L. Wingard, *Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study*. *Am J Epidemiol*, 1983. **118**: p. 489 - 496.
180. Di Carli, M.F., et al., *Coronary vascular dysfunction in premenopausal women with diabetes mellitus*. *American Heart Journal*, 2002. **144**(4): p. 711-718.
181. Maturana, M.A., et al., *Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women*. *Metabolism*, 2008. **57**(7): p. 961-5.
182. Roos-Hesselink, J.W., et al., *Contraception and cardiovascular disease*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(27): p. 1728-34, 1734a-1734b.
183. Sitruk-Ware, R., *Pharmacological profile of progestins*. *Maturitas*, 2008. **61**: p. 151 - 157.
184. Khader, Y.S., et al., *Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis*. *Contraception*, 2003. **68**(1): p. 11-17.
185. Farley, T.M., J. Collins, and J.J. Schlesselman, *Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk*. *Contraception*, 1998. **57**: p. 211 - 230.
186. Curtis, K.M., et al., *Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review*. *Contraception*, 2006. **73**(2): p. 179-88.
187. Lewis, M.A., et al., *The Use of Oral Contraceptives and the Occurrence of Acute Myocardial Infarction in Young Women Results From the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women* *Contraception* 1997. **56**: p. 129 - 140.
188. *Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study*. *The Lancet*, 1996. **348**(9026): p. 505-510.
189. Thomas, J., et al., *A descriptive and comparative study of the prevalence of depressive and anxiety disorders in low-income adults with type 2 diabetes and other chronic illnesses*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(8): p. 2311-2317.
190. Lustman, P., et al., *Similarity of depression in diabetic and psychiatric patients*. *Psychosom Med.* , 1992. **54**(5): p. 607 - 611.
191. *Rapport sur la santé dans le monde. OMS. 2001*.
192. Mendenhall, E., et al., *Depression and type 2 diabetes in low- and middle-income countries: a systematic review*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. **103**(2): p. 276-85.

193. Ali, S., et al., *The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabet Med, 2006. **23**(11): p. 1165-73.
194. Campayo, A., et al., *Depressive Disorder and Incident Diabetes Mellitus: The Effect of Characteristics of Depression*. Am J Psychiatry, 2010. **167**(5): p. 580-588.
195. Mezuk, B., et al., *Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis*. Diabetes Care, 2008. **31**(12): p. 2383-90.
196. Golden, S.H., et al., *Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes*. JAMA, 2008. **299**(23): p. 2751-9.
197. Mc Intyre, R.S., et al., *Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? Ann Clin Psychiatry*, 2007. **19**(4): p. 257 - 264.
198. Sandu, R.E., et al., *Neuroinflammation and comorbidities are frequently ignored factors in CNS pathology*. Neural Regen Res, 2015. **10**(9): p. 1349-55.
199. Rubin, R.R., et al., *Cardiovascular disease risk factors, depression symptoms and antidepressant medicine use in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in diabetes*. Diabetologia, 2010. **53**(8): p. 1581-9.
200. Egede, L.E., *Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. adults*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 421 - 428.
201. Piccinelli, M. and G. Wilkinson, *Gender differences in depression. Critical Review*. Br J Psychiatry, 2000. **177**: p. 486-492.
202. Wémeau. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Thyroïde. Chapitre 3*. 2014: p42 - 91.
203. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**: p. 489-499.
204. Surcks, M., et al., *Subclinical thyroid disease*. JAMA, 2004. **291**(2): p. 228-238.
205. Owen, P.J.D. and J.H. Lazarus, *Subclinical hypothyroidism: the case for treatment*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2003. **14**(6): p. 257-261.
206. Diez, J.J. and P. Iglesias, *An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes*. Diabet Med, 2012. **29**(12): p. 1510-4.
207. Kadiyala, R., R. Peter, and O. Okosieme, *Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies*. Int J Clin Pract, 2010. **64**(8): p. 1130 - 1139.
208. Kadiyala, R., R. Peter, and O.E. Okosieme, *Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies*. Int J Clin Pract, 2010. **64**(8): p. 1130-9.
209. Rodondi, N., et al., *Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death*. Arch Intern Med, 2005. **165**: p. 2460 - 2466.
210. Rodondi, N. and Al., *Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality*. JAMA, 2010. **304**(12): p. 1365-1374.
211. Cooper, D.S. and B. Biondi, *Subclinical thyroid disease*. Lancet, 2012. **379**: p. 1142 - 1154.
212. Iqbal, A., R. Jorde, and Y. Figenschau, *Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study*. J Intern Med, 2006. **260**(1): p. 53-61.
213. Morrish, N.J., et al., *Incidence of macrovascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics*. Diabetologia, 1991. **34**(8): p. 584 - 589.

214. Al-Maskari, F., M. El-Sadig, and J.N. Norman, *The prevalence of macrovascular complications among diabetic patients in the United Arab Emirates*. *Cardiovasc Diabetol*, 2007. **6**: p. 24.
215. Belhadj, M., et al., *Une clinique mobile pour évaluer le risque cardio-métabolique et détecter les complications du diabète en Algérie*. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2016. **10**(2): p. 175-181.
216. Aribi, S., K. Benharrats, and M. Belhadj, *Complications vasculaires dans le diabète de type 2 : prévalence et association*. *Diabetes & Metabolism*, 2008. **43**(Suppl 3): p. H71.
217. Azgaou, I., G. El Mghari, and N. El Ansari, *Dyslipidémie chez les patients diabétiques hypertendus*. *Diabetes & Metabolism*, 2012. **38**(Suppl 2): p. A123.
218. Mohan, V., R.R. Deepa, S. S., and G. Premalatha, *Prevalence of coronary artery disease and its relationship to lipids in a selected population in South India: the Chennai Urban Population Study (CUPS No. 5)* *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(3): p. 682 - 687.
219. Hankey, G.J., et al., *Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. **84**(3): p. 281-7.
220. Al-Rubeaan, K., et al., *Ischemic Stroke and Its Risk Factors in a Registry-Based Large Cross-Sectional Diabetic Cohort in a Country Facing a Diabetes Epidemic*. *J Diabetes Res*, 2016. **2016**: p. 1-9.
221. Hirsch, A.T., et al., *Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care*. *JAMA*, 2001. **286**: p. 1317 - 1324.
222. Alzahrani, H.A., et al., *Risk factors for peripheral artery disease among patients with diabetes in Saudi Arabia*. *Vascular Medicine*, 2014. **19**(2): p. 103 -111.
223. Souaber, H., *Activité féminine en Algérie: Réalités et perspectives* CIDDEF: p. 25-29.
224. Eeg-Olofsson, K., et al., *Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients*. *Diabetologia*, 2009. **52**(1): p. 65-73.
225. Berghofer, A., et al., *Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review*. *BMC Public Health*, 2008. **8**: p. 200.
226. Guzzardi, M.A. and P. Iozzo, *Chapter: Obesity and Diabetes*. *Interdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health*, 2013: p. 39-62.
227. Kramer, H., et al., *Increasing BMI and waist circumference and prevalence of obesity among adults with Type 2 diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys*. *J Diabetes Complications*, 2010. **24**(6): p. 368-74.
228. Sellam, E.B. and A. Bour, *Prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez la femme à Oujda (Maroc)*. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2016. **10**(1): p. 63-69.
229. Nguyen, N.T., et al., *Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006*. *Obes Surg*, 2011. **21**(3): p. 351-5.
230. Ipadeola, A. and J.O. Adeleye, *THE metabolic syndrome and accurate cardiovascular risk prediction in persons with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Metab Syndr*, 2016. **10**(1): p. 7-12.
231. Ridderstrale, M., et al., *Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register*. *J Intern Med*, 2006. **259**(3): p. 314-22.
232. Gudbjornsdottir, S., et al., *Additive effects of glycaemia and dyslipidaemia on risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register*. *Diabetologia*, 2011. **54**(10): p. 2544-51.

233. Borg, R., et al., *HbA(1)(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study*. *Diabetologia*, 2011. **54**(1): p. 69-72.
234. Silbernagel, G., et al., *Duration of type 2 diabetes strongly predicts all-cause and cardiovascular mortality in people referred for coronary angiography*. *Atherosclerosis*, 2012. **221**(2): p. 551-7.
235. Bos, M. and C. Agyemang, *Prevalence and Complications of Diabetes Mellitus in Northern Africa: A systematic Review*. *BMC Public Health*, 2013. **13**(387): p. 1-7.
236. Ben Ahmed, H., et al., *[Prevalence of non-conventional cardiovascular risk factors in Tunisian diabetics]*. *Presse Med*, 2014. **43**(1): p. e9-e16.
237. Bensbaa, S., *Prévalence des troubles anxio-dépressifs chez le diabétique de type 2 et son impact sur l'évolution et la prise en charge de la maladie diabétique*. Mémoire. Faculté de Médecine ert de Pharmacie de Fès. Maroc. , 2012: p. 1 - 52.
238. Martin-Merino, E., et al., *Risk factors for diabetic retinopathy in people with Type 2 diabetes: A case-control study in a UK primary care setting*. *Prim Care Diabetes*, 2016.
239. Stratton, I.M., et al., *UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis*. *Diabetologia*, 2001. **44**: p. 156 - 163.
240. Gaede, P., et al., *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2008. **358**: p. 580–591.
241. Stratton, I.M., et al., *Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75)* *Diabetologia*, 2006. **49**(8): p. 1761 - 1769.
242. Ahmedani, M., et al., *Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetic patients in Karachi: Pakistan a multi-center study*. *J Pak Med Associ*, 2005. **55**(9): p. 382 - 386.
243. Muthuppalaniappan, V.M., M. Sheaff, and M.M. Yaqoob, *Diabetic nephropathy*. *Medicine*, 2015. **43**(9): p. 520-525.
244. Thomas, S. and J. Karalliedde, *Diabetic nephropathy*. *Medicine*, 2015. **43**(1): p. 20-25.
245. Salvotelli, L., et al., *Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program*. *J Diabetes Complications*, 2015. **29**(8): p. 1066-70.
246. Smith, A.G. and J.R. Singleton, *Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy*. *J Diabetes Complications*, 2013. **27**(5): p. 436-42.
247. Malek, R., et al., *Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie)*. *Diabetes Metab*, 2001. **27**: p. 164 - 171.
248. MSPRH, S.W.O.-R.f.d., *Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux wilayas pilotes en Algérie 2004*.
249. Sowers, J.R., M. Epstein, and E.D. Frohlich, *Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease An Update*. *Hypertension*, 2001. **37**: p. 1053-1059.
250. McEniery, C.M., I.B. Wilkinson, and A.P. Avolio, *Age, hypertension and arterial function*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007. **34**(7): p. 665-71.
251. Deng, W.W., et al., *Body mass index compared with abdominal obesity indicators in relation to prehypertension and hypertension in adults: the CHPSNE study*. *Am J Hypertens*, 2013. **26**(1): p. 58-67.

252. Fujita, M. and A. Hata, *Sex and age differences in the effect of obesity on incidence of hypertension in the Japanese population: A large historical cohort study*. J Am Soc Hypertens, 2014. **8**(1): p. 64-70.
253. Wilkins, K., M. Gee, and N. Campbell, *The difference in hypertension control between older men and women*. Health Rep 2012;23:33-40. Health Rep, 2012. **23**: p. 33 - 40.
254. *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis*. The Lancet, 2008. **371**(9607): p. 117-125.
255. Evangelista, O. and M.A. Mc Laughlin, *Review of cardiovascular risk factors in women*. Gend Med, 2009. **6**(1): p. 17 - 36.
256. Jousilahti, P., et al., *Parental History of Premature Coronary Heart Disease: An Independent Risk Factor of Myocardial Infarction*. J. Clin. Epidemiol. , 1996. **49**(5): p. 497-503.
257. Yahia-Berrouguet, A., *Prévalence des facteurs de risque de l'athérosclérose à Tlemcen*. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales, 2008.
258. Chow, C.K., et al., *Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(5): p. 619-27.
259. Öberg, M., et al., *Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries*. Lancet, 2011. **377**: p. 139-147.
260. Yankelevitz, D.F., et al., *Second-hand tobacco smoke in never smokers is a significant risk factor for coronary artery calcification*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(6): p. 651-7.
261. Haire-Joshu, D., R.E. Glasgow, and T.L. Tibbs, *Smoking and Diabetes*. Diabetes Care, 2009. **11**(1887-1898).
262. Lee, I.M., E.J. Shiroma, and al., *Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy*. The Lancet, 2012. **380**(9838): p. 219- 229.
263. Rana, J.S., et al., *Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women*. Diabetes Care, 2007. **30**(1): p. 53-8.
264. Kahan, D., *Adult physical inactivity prevalence in the Muslim world: Analysis of 38 countries*. Prev Med Rep, 2015. **2**: p. 71-5.
265. Morrato, E.H., et al., *Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003*. Diabetes Care, 2007. **30**(2): p. 203-9.
266. Jiang, P., H. Li, and X. Li, *Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis*. Clin Exp Rheumatol. , 2015. **33**(1): p. 115 - 121.
267. Greendale, G.A., N.P. Lee, and E.R. Arriola, *The menopause*. The Lancet, 1999. **353**(9152): p. 571-580.
268. Gold, E.B., et al., *Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women*. Am J Epidemiol, 2001. **153**: p. 865 - 874.
269. Dekkar, N., *Chapitre 5. Évolution et perspectives de la pratique contraceptive en Algérie*. Journal International de Bioéthique, 2002. **13**(3): p. 59.
270. Rotella, F. and E. Mannucci, *Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies*. Diabetes Res Clin Pract, 2013. **99**(2): p. 98-104.
271. Sweileh, W.M., et al., *Prevalence of depression among people with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study in Palestine*. BMC Public Health, 2014. **14**: p. 163.
272. Sevincok, L., et al., *Depression in a sample of Turkish type 2 diabetes patients*. Eur Psychiatry, 2001. **16**(4).

273. Shehatah, A., M.A. Rabie, and A. Al-Shahry, *Prevalence and correlates of depressive disorders in elderly with type 2 diabetes in primary health care settings*. J Affect Disord, 2010. **123**(1-3): p. 197-201.
274. Katon, W.J., et al., *Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression*. J. Gen. Intern. Med., 2004. **19**: p. 1192 - 1199.
275. Katon, W., et al., *Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(4): p. 914-920.
276. Almeida, O.P., et al., *Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS)*. Maturitas, 2016. **86**: p. 3-9.
277. Katon, W.J., et al., *The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2005. **28**: p. 2668 - 2672.
278. <kramer. Gender disparities 2010.pdf>.
279. Luppino, F.S., et al., *Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**(3): p. 220 - 229.
280. Gibson-Smith, D., et al., *The role of obesity measures in the development and persistence of major depressive disorder*. J Affect Disord, 2016. **198**: p. 222-229.
281. Clyde, M., et al., *The association between smoking and depression in a Canadian community-based sample with type 2 diabetes*. Can J Diabetes, 2013. **37**(3): p. 150-5.
282. Frederick, T., R.R. Frerichs, and V.A. Clark, *Personal Health Habits and Symptoms of Depression at the Community Level*. Preventive Med. , 1988. **17**: p. 173 - 182.
283. Husky, M.M., et al., *Gender differences in the comorbidity of smoking behavior and major depression*. Drug Alcohol Depend. , 2008. **93**(1 - 2): p. 176 -179.
284. Ziedonis, D., et al., *Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report*. Nicotine Tob Res, 2008. **10**(12): p. 1691-715.
285. Clouse, R.E., et al., *Depression and coronary heart disease in women with diabetes*. Psychosom Med, 2003. **2003**(65): p. 3.
286. Palma, C., et al., *Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus*. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2013. **5**(58): p. 1-5.
287. Han, C., et al., *Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0135233.
288. Boggio, A., et al., *Is thyroid-stimulating hormone within the normal reference range a risk factor for atherosclerosis in women?* Intern Emerg Med, 2014. **9**(1): p. 51-7.
289. Chen, H.S., et al., *Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients*. Diabet Med, 2007. **24**(12): p. 1336-44.
290. Boudiba, A. and S. Mimouni-Zerguini, *Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie*. Diabetes Voice, 2008. **53**(2): p. 19-21.
291. Khaw, K., et al., *Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPICNorfolk)*. BMJ 2001. **322**: p. 1 - 6.
292. Anand, S., et al., *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study*. Eur Heart J, 2008 **29**: p. 932 - 940.
293. Saely, C., et al., *HbA1c Is a Significantly Stronger Predictor of Cardiovascular Event Risk in Women than in Men Among Patients Undergoing Coronary Angiography*. JACC 2014. **63**(12): p. A1547.

294. Mannucci, E., et al., *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(9): p. 604-12.
295. Turnbull, F.M., et al., *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. Diabetologia, 2009. **52**(11): p. 2288-98.
296. Hemmingsen, B., et al., *Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials*. BMJ, 2011. **343**: p. d6898.
297. Ray, K.K., et al., *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials*. The Lancet, 2009. **373**(9677): p. 1765 - 1772.
298. Eeg-Olofsson, K., et al., *New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR)*. J Intern Med, 2010. **268**(5): p. 471-82.
299. Wannamethee, S.G., et al., *Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors*. Arch Intern Med, 2011. **171**: p. 404 - 410.
300. Chen, G., et al., *Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure*. Hypertension, 2011. **57**(5): p. 891-7.
301. Li, C., et al., *Sex-specific cardiovascular morbidity and mortality in a cohort treated for hypertension*. J Hypertens, 2006. **24**: p. 1523 - 1529.
302. Kautzky-Willer, A., et al., *Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus*. Gend Med, 2010. **7**(6): p. 571-83.
303. Group., U.P.D.S., *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. BMJ, 1998. **317**: p. 703-713.
304. Sowers, J.R., *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease, Chapter 35*. 2013: p. 313 - 319.
305. Haffner, S.M., *Management of dyslipidemia in adults with diabetes*. Diabetes Care, Diabetes Care. **21**: p. 160 - 178.
306. Miller, M., et al., *Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(7): p. 724-30.
307. Jousilahti, P., et al., *Parental History of Premature Coronary Heart Disease: An Independent Risk Factor of Myocardial Infarction*. J. Clin. Epidemiol. , 1996. **49**(5): p. 497 - 503.
308. Roncaglioni, M.C., et al., *Role of Family History in Patients With Myocardial Infarction: An Italian Case-Control Study*. Circulation 1997. **85**: p. 2065 - 2072.
309. Ciruzzi, M., et al., *Frequency of Family History of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Myocardial Infarction*. Am J Cardiol 1997. **80**: p. 122 - 127.
310. Willi, C., et al., *Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes: A systematic Review and Meta-Analysis*. JAMA, 2007. **298**(28): p. 2654-2664.
311. Wen, C.P., et al., *Exploring the relationship between diabetes and smoking: with the development of glucose equivalent concept for diabetes management* Diabetes Res Clin Pract, 2006. **73**(1): p. 70-76.
312. Al-Delaimy, W.E., et al., *Smoking and Mortality Among Women With Type 2 Diabetes: The Nurses' Health Study cohort*. Diabetes Care 2001. **24**: p. 2043–2048.

313. Fuller, J., L.K. Stevens, and S. Wang, *Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*. *Diabetologia*, 2001. **44**(Suppl 2): p. S54 - 64.
314. Al-Delaimy, W.E., et al., *Smoking and Risk of Heart Disease Among Women With Type 2 Diabetes Mellitus*. *Arch. Intern. Med.*, 2002. **162**: p. 273 - 279.
315. Garland, C., et al., *Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers: a prospective study*. *Am J Epidemiol*, 1985. **121**: p. 645 - 650.
316. Awawdi, K., et al., *Association between second-hand smoking and acute coronary heart disease among Arab women with multiple risk factors*. *The European Journal of Public Health*, 2015: p. ckv143.
317. Wilmot, E.G., et al., *Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis*. *Diabetologia*, 2012. **55**: p. 2895-2905.
318. Hu, F.B., et al., *Physical Activity and Risk for Cardiovascular Events in Diabetic Women*. *Ann Intern Med*, 2001. **134**: p. 96-105.
319. Sadarangani, K., et al., *Physical Activity and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Diabetic Adults From Great Britain: Poole Analysis of 10 Population-Based Cohorts*. *Diabetes Care*, 2014. **137**: p. 1016–1023.
320. Hermann, G., et al., *Association of physical activity with glycaemic control and cardiovascular risk profile in 65 666 people with type 2 diabetes from Germany and Austria*. *Diabet Med*, 2014. **31**(8): p. 905-12.
321. Brown, W., T. Pavey, and A. Bauman, *Comparing population attributable risks for heart disease across the adult lifespan in women*. *Br J Sports Med* 2015. **49**: p. 1069 - 1076.
322. Kodama, S., et al., *Association Between Physical Activity and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: A meta-analysis*. *Diabetes Care*, 2013. **36**: p. 471 - 479.
323. Cho, E., et al., *A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease Among Diabetic Women*. *Diabetes Care*, 2002. **25**: p. 1142-1148.
324. Liu, X.M., et al., *Overweight, obesity and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. *Eur J Epidemiol*, 2015. **30**(1): p. 35-45.
325. Manson, J.E. and S.S. Bassuk, *Biomarkers of cardiovascular disease risk in women*. *Metabolism*, 2015. **64**(3 Suppl 1): p. S33-9.
326. Manzi, S., et al., *Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study*. *Am J Epidemiol*, 1997. **145**: p. 408 - 415.
327. Esdaile, J.M., et al., *Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**: p. 2331 - 2337.
328. Bens, G., F. Maccari, and E. Esteve, *[Psoriasis: a systemic disease]*. *Presse Med*, 2012. **41**(4): p. 338-48.
329. Hu, F.B., et al., *Age at Natural Menopause and Risk of Cardiovascular Disease*. *Arch. Intern. Med.*, 1999. **159**: p. 1061-1066.
330. Atsma, F., et al., *Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis*. *Menopause*, 2006. **13**: p. 265 - 279.

331. Kok, H.S., et al., *Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(10): p. 1976-83.
332. Golden, S.H., et al., *Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(6): p. 540-8.
333. Brown, W.V., et al., *Assessing and addressing risk of cardiovascular disease in perimenopausal and early postmenopausal women*. J Clin Lipidol, 2010. **4**(5): p. 324-34.
334. Matthews, K.A., et al., *Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition?* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(25): p. 2366-73.
335. Janssen, I., et al., *Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation*. Arch Intern Med, 2008. **168**(14): p. 1568-75.
336. Gordon, T., et al., *Menopause and coronary heart disease. The Framingham study*. Ann Intern Med, 1978. **89**: p. 157-161.
337. Laughlin, G.A., V. Goodell, and E. Barrett-Connor, *Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**: p. 740 - 747.
338. Pitha, J., et al., *Changes in cardiovascular risk profile in women after menopause (Prague Pre and Post Menopausal Female Study)*. Cor et Vasa, 2014. **56**: p. e113-e117.
339. Hannaford, P.C. and V. Owen-Smith, *Using epidemiological data to guide clinical practice: review of studies on cardiovascular disease and use of combined oral contraceptives*. BMJ, 1998. **316**: p. 984 - 987.
340. Frasure-Smith, N., F. Lespérance, and M. Talajic, *Depression following myocardial infarction: Impact on 6 month survival*. JAMA, 1993. **270**: p. 1819 - 1825.
341. Lespérance, F., et al., *Depression and 1-year prognosis in unstable angina*. Arch Intern Med, 2000. **160**(9): p. 1354 - 1360.
342. Cohen, H.W., S. Madhavan, and M.H. Alderman, *History of treatment for depression: Risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients*. Psychosom Med, 2001. **63**: p. 203 - 209.
343. Rugulies, R., *Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis*. Am J Prev Med, 2002. **23**(1): p. 51 - 61.
344. Li, M., et al., *Impact of depression on incident stroke: a meta-analysis*. Int J Cardiol, 2015. **180**: p. 103-10.
345. Hirata, S., et al., *Key Factors Associated with Major Depression in a National Sample of Stroke Survivors*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016.
346. Everson, S.A., et al., *Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period*. Arch Intern Med, 1998. **158**: p. 1133 - 1138.
347. de Mello, R.F., et al., *Major Depression as a Predictor of Poor Long-Term Survival in a Brazilian Stroke Cohort (Study of Stroke Mortality and Morbidity in Adults) EMMA study*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. **25**(3): p. 618-25.
348. Arseven, A., et al., *Peripheral arterial disease and depressed mood in older men and women*. Vasc Med., 2001. **6**: p. 229 - 234.
349. Wattanakit, K., et al., *Association of anger proneness, depression and low social support with peripheral arterial disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Vascular Medicine, 2005. **10**: p. 199 - 206.

350. Ruo, B., et al., *Persistent depressive symptoms and functional decline among patients with peripheral arterial disease*. Psychosom Med, 2007. **69**(5): p. 415-24.
351. Smolderen, K.G., et al., *Percutaneous transluminal angioplasty: association between depressive symptoms and diminished health status benefits*. Vasc Med, 2011. **16**(4): p. 260-6.
352. Hak, A.E., et al., *Thyroid Dysfunction in Patients With Myocardial Infarction With Normal Coronary Arteries*. Ann Intern Med, 2000. **132**(270-278).
353. Imaizumi, M., et al., *Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(7): p. 3365-70.
354. Ashizawa, K., et al., *Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(5): p. 689-95.
355. Gao, N., et al., *Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis*. Atherosclerosis, 2013. **227**(1): p. 18-25.
356. Razvi, S., et al., *The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(5): p. 1715-23.
357. Andersen, M.N., et al., *Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0129793.
358. Baycan, S., et al., *Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism*. Clin Cardiol, 2007. **30**(11): p. 562-6.
359. Yasuda, T., et al., *Subclinical hypothyroidism is independently associated with albuminuria in people with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **94**(3): p. e75-7.
360. El-Eshmawy, M.M., et al., *Subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic egyptian adults*. Diabetes Metab J, 2013. **37**(6): p. 450-7.
361. Wu, J., et al., *Relationship between Diabetic Retinopathy and Subclinical Hypothyroidism: a meta-analysis*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 12212.



## Annexe 1 : Questionnaire de l'enquête

DATE :		Réf. Dossier :
Nom :	Prénom :	
Date naissance : / /		
Adresse :		Tel :
Situation familiale : célibataire <input type="checkbox"/>	mariée <input type="checkbox"/>	divorcée <input type="checkbox"/>
		veuve <input type="checkbox"/>
Profession : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	si oui, laquelle : .....	
Femme au foyer : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		Retraitée : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Diabète : année de découverte :

Traitement :

ADO : oui  non

Préciser le traitement-posologie : .....

.....

Insuline : oui  non  Type(s)d'insuline : Nombre d'injections/jour : .....

Schéma insulinique : .....

Préciser tout autre traitement pris par le patient : type, posologie, horaire :

Antécédents Personnels :

**Médicaux :**

**Hypothyroïdie traitée:** oui  non

.....

.....

ATC : **Lupus** oui  non  **Polyarthrite rhumatoïde** oui  non  **MICI** oui  non

autre : .....

**Gynéco-obstétricaux :** **G P** Macrosomie : oui  non  MIU : oui  non

**Ménopause :** oui  non  **Date de la ménopause :** .....

**Contraception :** oui  non

**Type :** Oestro-progestatif  Progestatif  Stérilet  autre

préciser : .....

**Nombre d'années de prise de la contraception orale :** .....

Antécédents Familiaux :

Diabète oui  non  type de Diabète : 1  2  lien de parenté :

Obésité oui  non  HTA oui  non

- IDM ou mort subite ≤ 55 ans chez le père ou chez un parent 1° degré de sexe masculin  
oui  non  si oui préciser lien de parenté :
- IDM ou mort subite ≤ 65 ans chez la mère ou chez un parent 1° degré de sexe féminin  
oui  non  si oui préciser lien de parenté :



## Annexes

- **AVC** : oui  non  Date :.....-.....-..... **AIT** : oui  non  Date :.....-.....

Type de déficit :

**Scanner cérébral** :.....  
.....

- **Souffle carotidien** : oui  non  droit  gauche

- **Doppler TSA** : Date :.....-.....-..... Normal  Pathologique  non fait

Conclusion :.....  
.....

- **Claudication intermittente** : oui  non

- **Pouls membres inférieurs** :

→ **P. fémoral** : présent  : d  g  diminué  : d  g  Absent  : d  g

→ **P. poplité** : présent  : d  g  diminué  : d  g  Absent  : d  g

→ **P. tibial post** : présent  : d  g  diminué  : d  g  Absent  : d  g

→ **P. pédieux** : présent  : d  g  diminué  : d  g  Absent  : d  g

- **IPS** : non fait  si fait date .....-.....-..... valeur IPS :.....

- **Doppler artériel membres inférieurs** : Normal  Pathologique  non fait

Date :.....-.....-..... Conclusion :.....  
.....

- **Fond d'œil** : Date :.....-.....-.....

\* **Rétinopathie diabétique RD** oui  non

RD non proliférante : minime  modérée  sévère ou pré- proliférante

RD proliférante : non compliquée  compliquée

**Maculopathie diabétique** :

Absence d'œdème maculaire  œdème maculaire focal  œdème diffus

- **Angiographie à la fluorescéine** : Date :.....-.....-..... Résultat :.....  
.....

- **Bandelette urinaire** : Date :.....-.....-..... Protéinurie  Pas de protéinurie

**ROT** :

- **Réflexes achilléens** : Présents g  ; d  ; Diminués g  ; d  ; Abolis g  ; d

- **Réflexes rotuliens** : Présents g  ; d  ; Diminués g  ; d  ; Abolis g  ; d

- **Perception d'un monofilament (10g)** : oui  non  (sensibilité tactile profonde)

- **Antécédent d'amputation de membre** : oui  non

siège :.....-.....-..... date :.....-.....-.....

- **Les douleurs des neuropathies périphériques** : oui  non  Score DN4 :

	Résultat	Date examen	Valeurs normales labo
TSHus			
FT4			
Chol total			
HDL			
LDL			
Triglyc			
HbA1C			
μAlb 24h			
Prot 24h			
Urée sanguine			
Créatinine			
Clairance de la créatinine			

Score de Beck

## Annexe 2 : Questionnaire DN4 :

Pour chaque item, répondre par oui ou par non.  
En sachant que : Oui = 1 point et Non = 0 point.

La valeur seuil pour le diagnostic de douleur neuropathique est de 4/10

**Question 1 (interrogatoire)** : la douleur présente-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. Brûlure
2. Sensation de froid douloureux
3. Décharges électriques

**Question 2 (interrogatoire)** : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

4. Fourmillements
5. Picotements
6. Engourdissements
7. Démangeaisons

**Question 3 (examen)** : la douleur est-elle localisée dans le territoire où l'examen met en évidence

8. Hypoesthésie au tact
9. Hypoesthésie à la douleur

**Question 4 (examen)** :

10. La douleur est-elle provoquée ou augmentée par le frottement

Score total



### Annexe 3 : Beck Depression Inventory

Choisir la réponse qui correspond le mieux à l'état du patient au cours de ces 3 dernières semaines.

0- Je ne me sens pas triste.

1- Je me sens triste.

2- Je me sens perpétuellement triste et je n'arrive pas à m'en sortir.

3- Je suis si triste ou si découragé(e) que je ne peux plus le supporter.

0- Je ne me sens pas particulièrement découragé(e) en pensant à l'avenir.

1- Je me sens découragé(e) en pensant à l'avenir.

2- Il me semble que je n'ai rien à attendre de l'avenir.

3- L'avenir est sans espoir et rien ne s'arrangera.

0- Je n'ai pas l'impression d'être un(e) raté(e).

1- Je crois avoir connu plus d'échecs que le reste des gens.

2- Lorsque je pense à ma vie passée, je ne vois que des échecs.

3- Je suis un(e) raté(e).

0- Je tire autant de satisfaction de ma vie qu'autrefois.

1- Je ne jouis pas de la vie comme autrefois.

2- Je ne tire plus vraiment de satisfaction de la vie.

3- Tout m'ennuie, rien ne me satisfait.

0- Je ne me sens pas particulièrement coupable.

1- Je me sens coupable une grande partie du temps.

2- Je me sens vraiment coupable la plupart du temps.

3- Je me sens constamment coupable.

0- Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).

1- J'ai l'impression d'être parfois puni(e).

2- Je m'attends à être puni(e).

3- Je sens parfaitement que je suis puni(e).

0- Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.

1- Je suis déçu(e) de moi-même.

2- Je suis dégoûté(e) de moi-même.

3- Je me hais.

0- Je ne crois pas être pire que les autres.

1- Je critique mes propres faiblesses et défauts.

2- Je me blâme constamment de mes défauts.

3- Je suis à blâmer pour tout ce qui arrive de déplaisant.

0- Je ne pense jamais à me tuer.

1- Je pense parfois à me tuer mais je ne le ferai probablement jamais.

2- J'aimerais me tuer.

3- Je me tuerais si j'en avais la possibilité.

0- Je ne pleure pas plus que d'habitude.

1- Je pleure plus qu'autrefois.

2- Je pleure constamment.

3- Autrefois, je pouvais pleurer, mais je n'en suis même plus capable aujourd'hui.

0- Je ne suis pas plus irritable qu'autrefois.

1- Je suis légèrement plus irritable que d'habitude.

2- Je me sens agacé(e) et irrité(e) une bonne partie du temps.

3- Je suis constamment irrité(e) ces temps-ci.

0- Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres.

1- Je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois.

2- J'ai perdu la plus grande partie de mon intérêt pour les autres.

3- Les gens ne m'intéressent plus du tout.

0- Je prends mes décisions exactement comme autrefois.

1- Je remets les décisions au lendemain beaucoup plus fréquemment qu'autrefois.

2- J'éprouve de grandes difficultés à prendre des décisions de nos jours.

3- Je suis incapable de prendre des décisions.

0- Je ne crois pas que mon apparence a empiré.

1- Je crains d'avoir l'air plus âgé(e) ou moins attrayant(e).

2- Je crois que mon apparence a subi des changements irréversibles qui me rendent peu attrayant(e).

3- Je crois que je suis laid(e).

0- Je travaille aussi bien qu'autrefois.

1- J'ai besoin de fournir un effort supplémentaire pour commencer un travail.

2- Je dois me forcer vraiment très énergiquement pour faire quoi que ce soit.

3- Je suis absolument incapable de travailler.

0- Je dors aussi bien que d'habitude.

1- Je ne dors pas aussi bien que d'habitude.

2- Je me réveille une à deux heures plus tôt que d'habitude et j'ai du mal à me rendormir.

3- Je me réveille plusieurs heures plus tôt que d'habitude et ne parviens pas à me rendormir.

0- Je ne me sens pas plus fatigué(e) que d'habitude.

1- Je me fatigue plus vite qu'autrefois.

2- Un rien me fatigue.

3- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.

0- Mon appétit n'a pas changé.

1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.

2- Mon appétit a beaucoup diminué.

3- Je n'ai plus d'appétit du tout.

0- Je ne crois pas avoir maigri ces derniers temps.

1- J'ai maigri de plus de cinq livres (2.2 kg).

2- J'ai maigri de plus de dix livres (4.5 kg).

3- J'ai maigri de plus de quinze livres (6.8 kg).

0- Ma santé ne m'inquiète pas plus que d'habitude.

1- Certains problèmes physiques me tracassent comme des douleurs, des maux d'estomac ou des vertiges.

2- Je suis très inquiet(e) à propos de problèmes physiques et il m'est difficile de penser à autre chose.

3- Mes problèmes physiques me tracassent tant que je n'arrive pas à penser à rien d'autre.

0- Je n'ai pas remarqué de changements à propos de ma sexualité.

1- Je m'intéresse moins aux rapports sexuels qu'autrefois.

2- Je m'intéresse beaucoup moins aux rapports sexuels.

3- J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels.

**Total :**



## **Productions scientifiques issues du travail de thèse**

### **Articles :**

1. M. Gourine, A. Abdelouahab, M. Arrar, A. Cherrak, S. Halimi, M. Belhadj. Facteurs associés à la dépression chez la femme diabétique de type 2 : étude cas-témoins. *Médecine des maladies Métaboliques* - Juin 2015 - Vol. 9 - N°4 : 418 – 422
2. M. Gourine, K. Bentadj, S. Mostefa-Kara, A. Cherrak, S. Halimi, M. Belhadj. Hypothyroïdie infra-clinique et risque d'évènement cardiovasculaire chez la femme diabétique de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques* - Septembre 2016 - Vol. 10 - N°5. 466 – 470
3. En voie de publication : M. Gourine, K. Bentadj, S. Mostefa-Kara, A. Cherrak, S. Halimi, M. Belhadj. Ménopause, Diabète et risque cardio-vasculaire : étude cas-témoins. *Médecine des maladies Métaboliques*.

### **Communications affichées :**

CA-077. M. Gourine, K. Bentadj, S. Kara-Mostefa, A. Cherrak, S. Halimi, M. Belhadj. Profil cardio-métabolique des femmes diabétiques de type 2 avec syndrome dépressif de diagnostic récent. *Diabetes & Metabolism, Volume 42, Supplement 1, March 2016, Page A56.*



## Risque cardio-vasculaire et diabète de type 2 chez la femme :

### Analyse des facteurs incriminés dans la survenue d'évènements cardio-vasculaires

#### Résumé :

**Introduction** : Les femmes diabétiques de type 2 (DT2) sont à sur-risque d'évènements cardio-vasculaires (ECV). Leur risque relatif de maladie cardio-vasculaire (MCV) est 3.8 fois plus élevé par rapport aux hommes diabétiques. Malgré une meilleure connaissance et une amélioration de la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires (FDR CV) depuis près de 3 décennies, la morbi-mortalité cardio-vasculaire de la femme DT2 n'a pas baissé, voire a augmenté.

**Patientes et méthodes** : Notre étude, de type analytique multicentrique cas-témoins, a été menée avec un ratio de 2 patientes sans ECV pour 1 patiente avec ECV. Nos objectifs étaient de décrire le profil clinico-épidémiologique des patientes DT2, d'identifier les principaux FDR CV classiques ainsi que d'autres facteurs possiblement associés tels que les maladies inflammatoires, la contraception oestro-progestative, la ménopause précoce, la dépression et l'hypothyroïdie infra-clinique (HIC), puis de proposer un modèle final par régression logistique tenant compte de l'ensemble des facteurs étudiés.

**Résultats -Discussion** : Au total 714 patientes ont été incluses dans l'étude dont 237 patientes dans le groupe avec ECV. Elles étaient en moyenne âgées de 59.3 ans, avec une durée moyenne d'évolution du diabète de 9.43 ans. L'HbA1c moyenne était de 8.56%. Les complications micro-angiopathiques étaient par ordre de fréquence la présence d'une micro ou macroalbuminurie chez 39.1% des patientes, d'une rétinopathie diabétique pour 32.6% d'entre elles et une neuropathie diabétique au score DN4 dans 22.4% des cas. Les ECV étaient représentés par les évènements coronaires (77.2%), puis l'AOMI (6.3%), et les AVC (5.5%).

Parmi les FDR CV classiques, les fréquences respectives de l'HTA, la dyslipidémie, l'hérédité coronaire familiale précoce, la sédentarité, l'obésité, le tabagisme passif/actif étaient de 63.3% ; 48.9% ; 23% ; 65.3% ; 48.5% ; 16.8%. Les objectifs glycémiques (HbA1c < 7%) et lipidiques (LDL < 1g/l) n'étaient atteints que par 25.6% et 34.3% des patientes respectivement.

En régression logistique multivariée, l'HTA, la dyslipidémie, l'hérédité coronaire familiale précoce, la sédentarité, le tabagisme passif/actif et l'équilibre métabolique étaient significativement associés à la survenue d'ECV. Leurs OR respectifs sont **2.73 (IC à 95% : 1.72 – 4.33)**, **2.48 (IC à 95% : 1.68 – 3.67)**, **3.32 (2.15 – 5.16)**, **2.68 (IC à 95% : 1.70 – 4.22)**, **4.29 (IC à 95% : 2.69 – 6.98)**, **1.23 (IC à 95% : 1.12 – 1.36)**. La ménopause précoce **OR = 2.54 (IC à 95% : 1.17 – 5.53)**, la dépression (**OR 7.35 (IC à 95% : 4.75 – 11.37)**) et l'HIC (**OR = 1.95 (IC à 95% : 1.10 – 4.47)**) étaient également significativement associés après ajustement multiple. La contraception orale combinée et l'hypothyroïdie infra-clinique n'étaient pas statistiquement associées au risque de survenue d'un ECV dans le modèle final obtenu.

**Conclusion** : Notre étude révèle la présence très fréquente de l'obésité et de la sédentarité, mais aussi du tabagisme passif et de la dépression chez les femmes DT2. Peu de patientes atteignent les objectifs glycémiques et lipidiques recommandés. Elle confirme également le rôle des FDR CV classiques dans la survenue d'ECV, et souligne le lien significatif de la ménopause précoce et de la présence d'un syndrome dépressif avec la survenue d'ECV.

Mots-clés : Femmes ; Diabète de type 2 ; Evènements cardio-vasculaires ; Facteurs de risque ; Maladies inflammatoires ; Contraception ; Ménopause ; Dépression ; hypothyroïdie infra-clinique.



## Cardiovascular risk and type 2 diabetes in women :

### Analysis of factors involved in the occurrence of cardiovascular events

#### Abstract :

**Introduction:** Women with type 2 diabetes (T2D) have an increased risk of cardiovascular events (CVE). Their risk is increased by 3.8 times in comparison with their counterparts. Despite a better knowledge and treatment of the main cardio-vascular risk factors in the last 30 years, mortality by cardiovascular disease of diabetic women has not decreased but is still increasing.

**Patients and methods:** Our multicenter analytic case control study included for every case patient (with a CVE) two patients controls (without any CVE). Our study aimed to describe the epidemiological and clinical profile of diabetic women, to identify the main cardiovascular risk factors and other factors that could be involved as well as inflammatory diseases, contraception, premature menopause, depression and subclinical hypothyroidism; then, to develop for our study population a risk model by taking into account all the studied factors.

**Results and discussion:** 714 patients were included. 237 patients in the event group (CVE), and 477 patients in the control group. Mean age of women was 59.3 years. Mean duration of diabetes and HbA1c were 9.43 years and 8.56% respectively. Microvascular complications were frequent. Albuminuria was found in 39.1% of patients, diabetic retinopathy in 32.6% of patients and diabetic neuropathy in 22.4% of patients. For patients with CVE, coronary disease was found in 77.2 %, limb arteriopathy in 6.3% and stroke in 5.5% of cases.

Among the main cardiovascular risk factors, hypertension (HTA), dyslipidaemia, family history of cardiovascular disease, sedentary lifestyle, obesity and smoking (including second-hand smoking and active smoking) were found in 63.3%; 48.9%; 23%; 65.3%; 48.5%; 16.8% of patients respectively. Glycaemic and lipid objectives (HbA1c < 7%, LDL < 1g/l) were achieved only by 25.6% and 34.3% of women respectively.

In multiple logistic regression, HTA, dyslipidaemia, family history of cardiovascular disease, sedentary lifestyle, second hand smoking and smoking, metabolic control were significantly associated with cardiovascular event risk. The OR were **2.73 (CI 95%: 1.72 – 4.33)**, **2.48 (CI 95%: 1.68 – 3.67)**, **3.32 (CI 95%: 2.15 – 5.16)**, **2.68 (CI 95%: 1.70 – 4.22)**, **4.29 (CI 95%: 2.69 – 6.98)**, **1.23 (CI 95%: 1.12 – 1.36)**. Premature menopause **OR = 2.54 (CI 95%: 1.17 – 5.53)**, depression (**OR 7.35 (CI 95%: 4.75 – 11.37)**) and SCH (**OR = 1.95 (CI 95%: 1.10 – 4.47)**) were linked to cardiovascular events after multiple adjustment. Combined oral contraceptive and SCH were not retained in our final risk model.

**Conclusion:** Our study reveals the high frequency of obesity, sedentary lifestyle, second-hand smoking and depression in women with type 2 diabetes mellitus. Few patients are at lipid and glycaemic recommended goals. Our study confirms the role of the main cardiovascular risk factors in the occurrence of CVE and underline the significative link of premature menopause and depression with CVE risk.

**Key-words:** Women; Type 2 Diabetes; Cardiovascular events, Risk factors; Inflammatory diseases; contraception; Menopause; Depression; Subclinical Hypothyroidism



## مخاطر القلب والأوعية الدموية وداء السكري من النمط الثاني عند النساء:

### تحليل العوامل التي تدخل في حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية

#### ملخص

**المقدمة:** النساء المصابة بالسكري معرضة لخطر عالي للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. الخطر يزداد ب 3.8 مرات مقارنة مع الرجال المصابين بالسكري، وعلى الرغم من معرفة وتحسن علاج عوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية منذ 30 سنة، لا زالت نسبة الوفيات الناجمة عن هذه الأمراض لم تنخفض عند النساء المصابة بالسكري من النمط الثاني، بل هي تزداد.

**المرضى والأساليب:** تهدف دراستنا من نوع الحالات والشهود إلى وصف الخصائص الوبائية والفحوصية لمرضى السكري من النمط الثاني، تحديد أهم عوامل الخطر وعوامل أخرى التي قد تشارك في حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية مثل الأمراض الملتهبة، وسائل منع الحمل من الاستروجين و، البروجسترون الليأس الصغير، مرض الاكتئاب، قصور الغدة الدرقية ثم اقتراح نموذج المخاطر خاص لدراستنا مع أخذ بعين الاعتبار العوامل المختلفة المدروسة.

**النتائج والمناقشة:** في المجموع، 714 امرأة مصابة بالسكري شاركت في هذه الدراسة. 237 امرأة في مجموعة النساء المصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وهي الحالات. متوسط عمر المرضى هو 59.3 سنة، المدة المتوسطة للسكري هي 9.43 سنة، HbA1c المتوسطة هي 8.56%. تواتر مضاعفات مرض السكري هي بالترتيب الألبومين في البول 39.1%، اعتلال الشبكية السكري 32.6%، اعتلال الأعصاب السكري 22.4%. في مجموعة المرضى الحاملة بأمراض القلب والأوعية الدموية (الحالات)، تصل نسبة أمراض القلب التاجية 77.2%، نسبة الأمراض الدماغية الوعائية 6.3%، نسبة الأمراض الشريانية المحيطية 5.5%.

من بين أهم عوامل الخطر، تواتر مرض ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع مستوى الشحوم في الدم، تاريخ عائلي عن أمراض القلب التاجية الخمول البدني، السمنة، تعاطي التبغ هي بالترتيب 16.8%، 48.5%، 65.3%، 23%، 48.9%، 63.3%. لم يتم الحصول على توازن نسبة السكر والشحوم في الدم إلا في 25.6% و 34.3% المرضى على الترتيب.

في التراجع المتعدد واللوجيستية، عوامل خطر حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية هي مرض ارتفاع ضغط الدم **OR = 2.48 (CI 95% : 1.68 – 3.67)** ، ارتفاع مستوى الشحوم في الدم **OR = 2.73 (CI 95% : 1.72 – 4.33)** ، تاريخ عائلي عن أمراض القلب التاجية **OR = 3.32 (CI 95% : 2.15 – 5.16)** ، الخمول البدني **OR = 2.68 (CI 95% : 1.70 – 4.22)** ، تعاطي التبغ **OR = 4.29 (CI 95% : 2.69 – 6.98)** ، نسبة السكر في الدم **OR = 1.23 (CI 95% : 1.12 – 1.36)** .

يظهر كذلك اليأس الصغير **OR 2.54 (CI 95%: 1.17 – 5.53)** ، مرض الاكتئاب **OR 7.35 (CI 95%: 4.75–11.37)** قصور الغدة الدرقية **OR 1.95 (CI 95% : 1.10 – 4.47)** كعوامل أمراض القلب والأوعية الدموية. وسائل منع الحمل من الاستروجين و البروجسترون ، قصور الغدة الدرقية ليست مرتبطة بخطر حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية في النموذج النهائي المتحصّل عليه.

**الاستنتاج:** تكشف دراستنا على كثرة الخمول البدني و السمنة والتدخين غير المباشر ومرض الاكتئاب عند النساء المصابات بالسكري من النمط الثاني. لا يتم التوازن في نسبة السكر والشحوم في الدم إلا عند القليل من المرضى. تؤكد دراستنا كذلك على دور عوامل الخطر الأساسية في حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية وتبرز علاقة اليأس الصغير ومرض الاكتئاب في خطر حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية.

#### مفتاح الكلمات :

النساء، داء السكري من النمط الثاني، أمراض القلب والأوعية الدموية، عوامل الخطر، وسائل منع الحمل، اليأس الصغير، مرض الاكتئاب، قصور الغدة الدرقية.

