

Femmes, diabète de type 2 et risque cardiovasculaire : Quelles particularités ?

Mouna Gourine^(*)
Service de Médecine Interne,
CHU Oran/ Faculté de Médecine d'Oran,

^(*) Correspondant :
E-mail : mouna.gourine@gmail .com

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est considéré aujourd'hui comme un facteur de risque cardiovasculaire (FDR CV) indépendant majeur, source de morbi-mortalité cardiovasculaire considérable, notamment chez les femmes. Longtemps décrites à tort comme étant l'apanage de l'homme, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont également la première cause de morbi-mortalité chez elles, avec un excès de risque comparativement aux femmes non diabétiques. Au cours du DT2, de nombreuses différences hommes/femmes apparaissent, tant sur les plans du diagnostic de l'affection, du profil cardio-métabolique plus sévère avec un cumul et une plus grande sévérité des FDR CV, que sur le plan anatomique et clinique avec des modalités d'expression différente des événements cardiovasculaires (ECV), que thérapeutique avec des stratégies de dépistage moins systématisées, et une prise en charge des événements coronariens souvent retardée et moins intensive que chez les hommes. Les effets des facteurs hormonaux, selon les différentes phases de la vie génitale des femmes sont également importants à considérer, de même que d'autres facteurs environnementaux notamment économiques et psycho-sociaux. L'émergence du domaine dénommé Health-Gender-Medicine ouvre de nouveaux champs de recherche dans la compréhension des différences d'expression des affections selon le genre, dont le diabète de type 2 et ses complications notamment cardiovasculaires.

Mots clés :

Femmes, diabète de type 2, genre, risque cardiovasculaire, facteur de risque, maladie cardiovasculaire.

Summary

Type 2 diabetes is currently considered as an independent major cardiovascular risk factor, leading to large rates of cardiovascular mortality, especially in women. Cardiovascular disease has been, for a long time, wrongly considered as a men disease, but it also appears as the most common cause of mortality among women.

In type 2 diabetes, many differences between women and men exist, either in diagnosis or in cardio-metabolic profile described in women, whom have a higher burden of cardiovascular risk factors, or in anatomic and clinical aspects which can be misleading, or in therapeutic strategies within less frequent systematic screening approaches, and less intensive treatment of acute coronary syndromes for women than for men. Effects of hormonal factors, through different adult female life phases, are also important to consider, as well as other behavioural factors such as economic and psychosocial factors.

Health-Gender-Medicine emerges as a new field that opens new ways for understanding expression differences of type 2 diabetes and its related cardio-vascular complications between gender.

Keywords :

Women, type 2 diabetes, gender, cardiovascular risk, risk factor, cardiovascular disease.

Introduction :

L'approche « genre » en médecine est un domaine émergent, affirmé par l'OMS depuis 1995 avec la création d'un département « femmes, genre et santé ». La santé est déterminée par un ensemble de facteurs biologiques, psychologiques, culturels et sociaux. Ce concept a été étudié dès les années 1970 dans les sciences sociales tandis qu'alors, le domaine biomédical ne considérait les différences biologiques hommes/femmes que sur le plan de l'appareil reproductif. Il s'avère pourtant que pour de nombreuses affections, la physiopathologie, la symptomatologie et la réponse au traitement est différente selon le genre. Au-delà de la notion de sexe, génétiquement déterminé, et assimilé au statut biologique des hommes et des femmes, la notion de genre, plus large, est dépendante de l'environnement et des rôles sociaux attribués à chacun dans la société⁽¹⁾. Ce domaine dénommé Health-GenderMedicine, encore largement méconnu, répond à une double exigence : la nécessité de comprendre la physiologie et la pathologie à la lumière de l'ensemble des déterminants biologiques, psychologiques, sociaux et culturels qui peuvent les influencer d'une part, et de permettre une médecine développée pour l'ensemble de l'humanité, luttant contre les inégalités de santé d'autre part.

L'interaction de facteurs biologiques et de facteurs environnementaux incluant le mode de vie, les facteurs psychiques, le niveau d'éducation, et la position sociale influencent différemment selon le genre, le développement et l'évolution d'affections telle que le diabète. Son épidémiologie, sa physiopathologie, mais aussi les facteurs de risque cardiovasculaires (FDR CV) associés, les complications présentées, ainsi que la prise en charge thérapeutique s'en trouvent alors modifiés.

Le diabète de type 2 (DT2) est une affection métabolique au cours de laquelle les effets de l'insulinorésistance ont été largement rapportés. Il est considéré aujourd'hui comme un FDR CV majeur, source de morbi-mortalité cardiovasculaire considérable, notamment chez les femmes. Longtemps décrites à tort comme étant l'apanage de l'homme, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont également la première cause de morbi-mortalité chez elles. Les femmes, protégées sur le plan cardiovasculaire par les œstrogènes avant l'installation de la ménopause, perdent ce bénéfice au cours du diabète et sont sujettes à une majoration considérable de leur risque cardiovasculaire (RCV).

Cette mise au point propose de décrire les particularités du diabète chez la femme, en évoquant l'évolution de la place donnée aux femmes dans les études cliniques, particulièrement dans le domaine de la prévention cardiovasculaire et, en rapportant quelques explications

avancées quant au surrisque cardio-vasculaire observé chez les femmes diabétiques⁽²⁾.

La pandémie du diabète de type 2 :

La prévalence mondiale du DT2 est en forte augmentation, passant de 6.4 % en 2010 à 8.5 % en 2014^(3,4). La répartition de cette augmentation est néanmoins hétérogène selon les pays considérés, avec une progression attendue de 69% dans les pays en voie de développement, et de 20 % dans les pays développés⁽³⁾. En Afrique du Nord et au Moyen-Orient, l'accroissement attendu du nombre de patients DT2 serait de 96.2 %⁽⁵⁾. Cette région est également sujette à une augmentation plus importante de la prévalence de la maladie chez les femmes comparativement aux hommes. L'augmentation de l'incidence de l'obésité, 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.

L'Algérie, en pleine transition épidémiologique et nutritionnelle, connaît également une hausse régulière de la prévalence du diabète, estimée à 6.8 % en 1990⁽⁶⁾, à 8.8% en 2004⁽⁷⁾ puis à 12.3% en 2005⁽⁸⁾. Les femmes sont plus fréquemment intéressées (12.5%) comparativement aux hommes (11.8%)⁽⁸⁾. Elles sont aussi plus souvent concernées par l'obésité et la sédentarité⁽⁹⁾, deux facteurs connus pour favoriser l'insulinorésistance et l'installation de troubles de l'homéostasie glucidique.

Le diagnostic du diabète :

• L'Indice de Masse Corporelle au moment du diagnostic diffère selon le sexe :

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) des femmes au moment du diagnostic est supérieur à celui des hommes à des taux d'HbA1c similaires⁽¹⁰⁾. Les hommes développeraient leur diabète plus précocement avec le gain de poids, car ils 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, rendant ces organes plus insulinorésistants 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⁽¹⁰⁾.

L'insulinorésistance s'exprime également au travers des paramètres métaboliques, tels que la glycémie à jeun (GAJ) plus élevée, le taux de HDL-Cholestérol inférieur et de triglycérides (TG) sanguins supérieurs chez les

hommes diabétiques par rapport aux femmes diabétiques de même âge. Cette différence persiste même après ajustement sur l'IMC⁽¹¹⁾.

• Un diagnostic plus tardif chez les femmes :

Le DT2 semble 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, car la maladie reste sous-diagnostiquée lorsque dépistée uniquement par la réalisation d'une GAJ. L'étude de la Rancho Bernardo Study a en effet révélé que la réalisation d'une charge orale en glucose permettait le diagnostic, en proportion plus importante chez les femmes par rapport aux hommes⁽¹²⁾. Dans une autre étude, près de la moitié des femmes ayant un DT2 méconnu, diagnostiqué à l'aide d'une Hyperglycémie provoquée orale (HGPO), le serait resté si seule une GAJ avait été réalisée⁽¹³⁾. Cette période de méconnaissance de la maladie serait propice au développement des complications vasculaires. Par ailleurs, l'intolérance au glucose, associée à un risque élevé de macro-angiopathie, est aussi plus fréquente chez les femmes⁽¹⁴⁾.

Les complications micro-angiopathiques chez les femmes :

• Rétinopathie diabétique :

Selon les études considérées, l'un comme l'autre genre est alternativement rapporté comme associé au risque de développement d'une rétinopathie diabétique (RD). Il apparaît néanmoins que le risque d'apparition ou d'aggravation d'une RD est plus élevé en cours de grossesse, suggérant le rôle des hormones sexuelles. Ainsi, un mauvais équilibre avant la conception et son amélioration rapide durant les premières semaines de grossesse sont associées à une augmentation du risque de développement ou de progression de la RD⁽¹⁵⁾. D'autres facteurs sont également incriminés tels que la durée du diabète et la présence d'une HTA⁽¹⁶⁾.

• Néphropathie diabétique :

Le sexe masculin est associé à un risque plus élevé de développement de néphropathie diabétique, surtout au cours du DT1. Au cours du DT2, les données sont plus hétérogènes. La mortalité des femmes en insuffisance rénale terminale est dans tous les cas plus élevée que celle des hommes⁽¹⁴⁾. D'autres études rapportent une progression plus rapide du déclin de la fonction rénale chez les femmes diabétiques de type 2, comparativement aux hommes de même âge, notamment dans les ethnies Afro-Américaines, Hispaniques, et Indiennes Pima. Le rôle possible de facteurs génétiques d'expression différente selon le genre y est évoqué⁽¹⁷⁾.

• Neuropathie diabétique :

Très peu d'études s'intéressent à l'étude des différences

d'expression de la neuropathie diabétique selon le genre existant. Elle intéresserait 36% des hommes et 38.9% des 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⁽¹⁸⁾.

Les maladies cardio-vasculaires chez les femmes :

• Les maladies cardio-vasculaires, première cause de mortalité chez les femmes :

Les MCV représentent la première cause de mortalité chez les femmes en général, avec un impact souvent sous-estimé. Cette prise de conscience a conduit l'American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) à élaborer des recommandations spécifiques pour les femmes, dont les premières remontent à 1999. Elles avaient pour but de balayer le dogme de la MCV, apanage de l'homme⁽¹⁹⁾.

À l'ère des premières études de cohorte et du développement des méthodes statistiques inférentielles, les effectifs étaient largement constitués d'hommes. Parmi les analyses d'études étudiant le lien entre glycémie et événements cardiovasculaires (ECV) figurent l'étude de Coutinho qui comportait 94% d'hommes et l'analyse d'Epstein dont 25 des 29 études incluses n'avaient inclus que des hommes⁽¹²⁾. 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-Cholestérol à atteindre ont été rédigées à l'appui d'essais cliniques où les femmes étaient souvent sous-représentées, notamment pour l'indication des statines en prévention secondaire. Le pourcentage moyen des femmes y était d'environ 20%⁽²⁰⁾.

• Un excès de risque cardio-vasculaire chez les femmes diabétiques de type 2 :

La Rancho Bernardo Study menée dès 1972 a révélé l'augmentation considérable du risque relatif d'ECV chez les femmes diabétiques comparativement aux femmes non diabétiques. Ce risque était supérieur à celui des femmes non diabétiques ayant un antécédent d'ECV et devenait identique en absolu à celui des hommes diabétiques après 12 ans d'évolution^(12, 21). Selon les groupes d'âge, le risque était multiplié par 4.86 chez les femmes âgées de 35 - 54 ans, par 5.25 chez les 55 - 64 ans, par 3.45 chez les 65 - 74 ans et par 2.45 chez les femmes de 75 ans et plus comparativement aux femmes non diabétiques⁽²²⁾.

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées sur ce 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 événement coronaire fatal était de 1.46 (IC à 95 % : 1.14 – 1.88), en prenant en compte l'ensemble des autres facteurs confondants possibles ⁽²³⁾.

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 cardiovasculaire, et de décès toute cause en comparaison aux femmes non diabétiques avec un antécédent d'ECV. Elle conclut à la perte des femmes DT2 de leur protection hormonale oestrogénique avant la ménopause ⁽²⁴⁾.

La méta-analyse de Peters réalisée en 2014, incluant 64 cohortes, estime à 44 % l'excès de risque de maladie coronaire des femmes diabétiques par rapport aux hommes diabétiques (RRR = 1.44 (IC à 95 % : 1.27 – 1.63)). Ces résultats persistaient compris après ajustement sur les principaux FDR (IMC, HTA, tabac, et dyslipidémie) corroborant les données de la MA de Huxley réalisée en 2006 ⁽²⁵⁾.

• Évolution 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'hypertension artérielle (HTA), le tabac, les dyslipidémies mais aussi par des algorithmes décisionnels et des moyens thérapeutiques de prise en charge des ECV plus performants. Ceci a entraîné une réduction globale de la morbi-mortalité cardiovasculaire. La population diabétique, essentiellement de type 2, a également vu ses taux d'ECV de plus en plus diminuer. Cependant, alors que les taux de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les hommes diabétiques baissent, cela ne semble pas être le cas des femmes diabétiques, dont la mortalité cardiaque aurait même progressé de 23% depuis ces 30 dernières années ^(26, 27).

• Spécificités du RCV chez les femmes diabétiques :

1. Une symptomatologie différente :

La douleur coronaire, absente du fait d'une dysautonomie cardiaque, ou atypique, plus fréquente chez les femmes est possiblement un élément contributif au retard diagnostique et à une prise en charge thérapeutique moins intensive ⁽²⁸⁾. 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. Lorsque présentes, les douleurs thoraciques peuvent être épigastriques ou avec irradiation dorsale, ou abdominale avec une symptomatologie digestive. D'autres manifestations peu spéci-

fiques peuvent également résumer la symptomatologie clinique, telles que l'apparition d'essoufflement pour des efforts minimes, une fatigue anormale, un malaise ⁽²⁹⁾.

2. Des différences anatomiques et de la microcirculation :

Alors que les types de lésions coronaires observées chez la femme ayant un événement coronaire semblent au premier abord moins sévères que celles des hommes, leur pronostic est moins bon, avec une mortalité plus élevée ⁽³⁰⁾. 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. Une atteinte de la microcirculation et une dysfonction endothéliale plus sévère sont également avancées. 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, avec un pronostic plus sévère ⁽²⁹⁾.

3. Un dépistage moins systématique et une moins bonne réponse aux gestes de revascularisation :

Bien qu'un algorithme de dépistage soit proposé pour la réalisation des tests d'ischémie non invasifs chez les femmes à risque cardio-vasculaire intermédiaire ou élevé, le dépistage des ischémies myocardiques est pratiqué chez les femmes 2 fois moins souvent en comparaison aux hommes ($p < 0.001$) ⁽³¹⁾.

Par ailleurs, la réponse des femmes DT2 aux traitements interventionnels tels que l'angioplastie per cutanée et les pontages coronariens est moins bonne que celle de leurs homologues masculins ⁽²⁹⁾. Elles représentent le groupe de patients où le risque de décès et d'infarctus du myocarde après un geste d'angioplastie percutanée est le plus élevé ⁽³²⁾.

4. Des objectifs glycémique, lipidiques et tensionnel moins souvent atteints :

a. Des FDR CV plus sévères et plus fréquents chez les femmes diabétiques de type 2 :

L'association plus fréquente des FDR CV, et leur plus grande sévérité chez la femme DT2, 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 DT2 ⁽³³⁾.

Les femmes diabétiques sont également moins souvent à l'objectif glycémique que leurs homologues masculins, suggérant la possibilité d'une moindre adhérence au traitement, d'un traitement moins intensif chez elles ou encore d'une efficacité des traitements hypoglycémiantes en-deçà de celle observée chez les hommes. L'HbA1c constitue également un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire plus marqué chez les femmes DT2,

avec une augmentation de la mortalité respectivement de 6% et de 10.2% chez les hommes et chez les femmes à chaque augmentation de 1% de l'HbA1c ⁽³⁴⁾.

Les objectifs de LDL cholestérol sont également moins souvent atteints chez les femmes diabétiques ⁽³⁵⁾, y compris lorsque les stratégies thérapeutiques sont conduites de la même manière que chez les hommes diabétiques ⁽³⁶⁾. Dans l'étude de Russo, il y a proportionnellement moins de femmes avec un taux inférieur à 100 mg/dl que les hommes et parallèlement, plus de femmes avec un LDL-cholestérol > 130 mg/dl ⁽³⁵⁾. Un profil de LDL moins bon à la base chez les femmes serait donc une explication possible ^(33, 35). Dans le même sens, l'étude de cohorte de Rossi souligne que, malgré une prescription médicamenteuse similaire, les cibles d'HbA1c et de LDL-cholestérol sont atteintes respectivement 14 % et 27 % moins souvent chez les femmes diabétiques par rapport aux hommes ⁽³⁶⁾. Enfin, l'essai clinique BARI2D (the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetestrial) confirme des taux plus élevés d'HbA1c et de LDL cholestérol chez les femmes diabétiques comparativement avec leurs homologues masculins. De plus, malgré un traitement intensif, la proportion de femmes simultanément aux cibles d'HbA1c, de LDL-cholestérol et de pression artérielle est significativement inférieure à celle des hommes diabétiques (seules 10.9% atteignent les 3 objectifs vs 15.8% pour les hommes ($p = 0.002$)) ⁽³³⁾.

b. Un traitement moins intensif :

Certains auteurs soulignent que les femmes diabétiques reçoivent moins souvent de traitement par aspirine en prévention secondaire. En cas d'intolérance ou de contre-indication, la prescription de clopidogrel serait plus fréquente chez les hommes. De même qu'en cas de maladie coronaire, les gestes interventionnels de type angioplastie percutanée ou de pontage coronarien sont moins souvent réalisés chez les femmes diabétiques ⁽³⁷⁾. Certaines études révèlent également que, malgré leur indication, la prescription de statines est moindre chez les femmes diabétiques ⁽²³⁾.

c. Une moindre adhérence au traitement :

Les femmes diabétiques seraient moins adhérentes au traitement, notamment lorsqu'elles sont en prévention secondaire ^(33, 37). Le suivi des patientes est selon certains, également différent de celui des hommes avec moins de consultations d'ophtalmologie ou de consultations podologiques que leurs homologues masculins, et moins de demandes de contrôles lipidiques ⁽³⁵⁾.

d. Une réponse pharmacologique différente :

Traitements antidiabétiques : Bien que peu d'études aient été réalisées avec cet objectif, l'effet spécifique du genre sur la réponse aux traitements est évoqué. Des différences d'efficacité et/ou de tolérance sont observées.

- Selon une méta-analyse récente, l'insulinothérapie

(glargine, NPH) est plus efficace chez les hommes sur la baisse de l'HbA1c par rapport aux femmes. Ces dernières, paradoxalement, ont des doses d'insuline plus importantes, une baisse de la GAJ plus marquée, de même qu'une plus grande fréquence et sévérité des épisodes hypoglycémiques ⁽³⁸⁾.

- La perte de poids associée à l'utilisation de la metformine est plus importante chez les femmes tandis que la baisse de l'HbA1c est plus grande chez les hommes, sans différence notable quant à la tolérance ⁽³⁹⁾. La metformine semble de plus exercer un effet bénéfique sur le RCV ⁽⁴⁰⁾.

- Les sulfamides hypoglycémisants augmenteraient le risque de cardiopathie ischémique chez les femmes ⁽⁴¹⁾, ainsi que le risque d'hypoglycémie ⁽⁴²⁾, sans différence d'efficacité sur la baisse de l'HbA1c comparativement aux hommes ⁽³⁹⁾.

- L'efficacité des incrétines en général sur l'HbA1c ne semble pas différente selon le genre. Néanmoins, une étude récente a comparé l'efficacité de l'association de l'exénatide avec la metformine selon le genre. La perte pondérale serait plus importante chez les femmes, de même que l'amélioration des paramètres métaboliques glycémiques (GAJ, GPP, HbA1c) et lipidiques (cholestérol total, LDL cholestérol, triglycérides). La baisse de la CRP et du taux de TNF alpha serait également significativement plus importante chez les femmes ⁽⁴³⁾.

Statines : La réponse pharmacologique aux statines est comparable dans les deux sexes. Une tendance à un arrêt plus fréquent du traitement chez les femmes est rapportée en raison d'effets secondaires ⁽⁴⁴⁾. L'effet sur la prévention des ECV est supérieur chez les hommes avec une réduction de 23% vs 17% chez les femmes du risque à chaque réduction du niveau de LDL cholestérol de 1% ⁽⁴⁵⁾.

Aspirine : Le bénéfice de l'aspirine en prévention secondaire est démontré, sans différence selon le genre.

En prévention primaire, une réduction de 21% du risque d'ECV majeur est établie chez les hommes diabétiques, alors que ce même bénéfice n'est pas retrouvé chez les femmes diabétiques ⁽⁴⁶⁾.

Autres thérapeutiques :

Les effets bénéfiques en termes de prévention cardiovasculaire secondaire de l'usage des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont également comparables dans les 2 sexes.

5. Facteurs spécifiques aux femmes : les facteurs hormonaux :

a. Grossesse :

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'événements coronaires aigus et d'accidents vasculaires cérébraux, fatals et non fatals⁽⁴⁷⁾. Le diabète gestationnel (DG) semble également constituer non seulement un facteur prédisposant à la survenue d'un DT2, mais également un facteur indépendant, associé à un RCV plus élevé que les femmes n'ayant pas eu de DG^(29, 48).

b. Profil hormonal des femmes DT2 :

Les femmes DT2 ont un déséquilibre de la balance androgène - œstrogène, avec un excès d'androgènes, favorisant un état d'insulino-résistance tel que celui rencontré dans le syndrome des ovaires polykystiques. Ceci engendrerait des complications métaboliques qui participeraient au profil de RCV plus sévère de ces femmes⁽²⁾.

Selon le taux de testostérone biodisponible, 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⁽⁴⁹⁾.

Les effets de la testostérone sont multiples, notamment sur la fonction endothéliale. Le lien entre taux de testostérone et taux d'endothéline 1 endothéliale, source de dysfonction endothéliale est établi⁽⁵⁰⁾. La qualité de la fonction endothéliale des patientes diabétiques non ménopausées est similaire à celles des femmes non diabétiques mais déjà ménopausées⁽⁵¹⁾. La dysfonction endothéliale entraîne une mauvaise réponse aux stimulations du système nerveux autonome, conduisant à un risque plus élevé de maladie coronaire.

c. RCV associé à la ménopause :

Le RCV associé est plus élevé chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées de même âge. Indépendamment du statut diabétique, le risque de survenue de MCV augmente de 25 % 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 (IC à 95 % : 1.15 - 1.35)⁽⁵²⁾. La relation serait même linéaire avec un risque de survenue de maladie coronaire augmenté 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.

L'installation avancée de la ménopause pourrait ainsi témoigner d'un profil athérosclérotique pré-ménopausique plus sévère. Les femmes dont le taux de cholestérol ou la pression artérielle sont plus élevés en période pré-ménopausique sont aussi plus à risque de survenue de ménopause à un âge plus précoce. La ménopause serait alors la conséquence d'une ischémie ovarienne secondaire à l'athérosclérose⁽⁵³⁾.

Lorsqu'il s'agit d'une ménopause chirurgicale avec annexectomie, le risque relatif poolé (RRP) de MCV est

de 4.55 (IC à 95 % : 2.56 - 8.01) par rapport aux femmes ménopausées naturellement⁽⁵²⁾. Il serait expliqué par une déficience en testostérone secondaire à l'annexectomie et dont la production persiste dans les ovaires des femmes ménopausées⁽⁵⁴⁾.

d. Contraception :

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 contraceptifs oraux combinés (COC) sans aucun FDR CV est très rare. Cependant, le risque peut augmenter considérablement avec l'âge ≥ 35 ans et/ou la présence d'autres FDR CV tel que le tabagisme, ou l'HTA. En comparaison avec les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs, le risque d'IDM et d'AVC est respectivement 2.48 fois et 1.5 fois plus élevé chez les femmes utilisatrices de COC⁽⁵⁵⁾.

Les COC sont contre-indiqués chez la femme DT2 car ils entraînent une augmentation de l'insulino-résistance. 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, IMC inférieur à 30 kg/m² et absence de FDR CV et de complications du diabète (la rétinopathie diabétique simple n'étant pas une contre-indication).

6. Rôle des facteurs psycho-sociaux :

a. Le statut socio-économique :

Le niveau d'éducation, le statut professionnel, du niveau de revenus et la position sociale interviennent dans la nature des comportements et habitudes de vie liés à la santé ; ils conditionnent parfois également l'accès aux soins. Un bas niveau socio-économique s'associe des comportements néfastes pour la santé tels que la sédentarité, l'obésité, des apports caloriques importants, la consommation de tabac et d'alcool⁽⁵⁶⁾.

b. La dépression :

La prévalence de la dépression, plus élevée au cours du DT2 qu'en population générale, est aussi 2 fois plus fréquente chez les femmes⁽⁵⁷⁾. Leur présence conjointe est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire en comparaison avec les patients présentant uniquement une des 2 situations⁽⁵⁸⁾.

Facteur associé au déséquilibre du diabète, la dépression est significativement associée aux complications du diabète et à un cluster de FDR CV tels que l'obésité, l'HTA et le tabagisme⁽⁵⁹⁾. Inversement, le traitement de la dépression contribue à l'amélioration de l'équilibre glycémique des patients. Chez les femmes, elle est un facteur indépendant de survenue d'ECV, notamment d'événements coronariens⁽⁶⁰⁾.

Conclusion :

La morbi-mortalité des patients DT2 est majoritairement d'origine cardiovasculaire, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Néanmoins, le DT2 est associé à une majoration considérable du RCV chez les femmes, beaucoup plus importante que chez les hommes.

Le DT2, dont le dépistage repose essentiellement sur la GAI, serait plus souvent méconnu chez la femme, qui de plus subirait des détériorations métaboliques plus importantes avant le diagnostic. Le cumul plus important de FDR CV, souvent plus sévères, participent au développement des complications vasculaires. Les inégalités de prise en charge avec un traitement moins intensif que chez les hommes et une symptomatologie, trompeuse chez les femmes, source de retard diagnostique et thérapeutique sont également des facteurs contributifs. La pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité et la tolérance des médicaments peuvent également différer selon le genre et sont aujourd'hui mieux identifiées. D'autres facteurs, spécifiquement féminins, interagissent également avec le métabolisme. Le déséquilibre de la balance œstrogène-androgène contribuerait à l'augmentation du RCV des femmes DT2, en favorisant notamment une dysfonction endothéliale. Enfin, le rôle des facteurs psycho-sociaux dont l'impact est plus important chez les femmes sont également importants à considérer.

Il apparaît donc aujourd'hui déterminant d'affiner notre approche des affections selon le genre, par l'étude des facteurs biologiques tout autant que les facteurs psycho-sociaux, et de leurs interactions. Des stratégies de prévention, de dépistage et de traitement plus efficaces, tenant compte des différences et similitudes propres à chaque genre, pourraient ainsi être développées.

Conflits d'intérêt :

Aucun

Références bibliographiques :

1. Hammarstrom A, Annandale E. A conceptual muddle: an empirical analysis of the use of 'sex' and 'gender' in 'gender-specific medicine' journals. *PloS one*. 2012;7(4):e34193. Epub 2012/04/25.
2. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho A, Pinto B, et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12(61).
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87:4-14.
4. Rapport mondial sur le diabète. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. . 2013.
6. Institut National de Santé Publique: Enquête Nationale de Santé 1990. 1992.

7. 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.
8. 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).
9. Houti L, Hamani-Medjaoui I, Lardjam-Hetraf SA, Ouhaibi-Djellouli H, Chougrani S, Goumide 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):99-106.
10. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011;54(12):3003-6. Epub 2011/10/01.
11. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
12. 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. *Global heart*. 2013;8(2):95-104.
13. Pomerleau J, McKeigue PM, Chaturvedi N. Relationships of fasting and postload glucose levels to sex and alcohol consumption. Are American Diabetes Association criteria biased against detection of diabetes in women? *Diabetes care*. 1999;22(3):430-3.
14. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*. 2016;37(3):278-316. Epub 2016/05/10.
15. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. *Diabetes Care*. 1995;18(5):631-7.
16. Toda J, Kato S, Sanaka M, Kitano S. The effect of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy. *Japanese journal of ophthalmology*. 2016;60(6):454-8. Epub 2016/10/23.
17. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(9):833-46. Epub 2017/04/21.
18. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005;28(4):956-62.
19. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. *AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement*. *Circulation*. 1999;99(18):2480-4.
20. Gulati M, Merz CN. New cholesterol guidelines and primary prevention in women. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015;25(2):84-94. Epub 2014/12/03.
21. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a «Coronary Heart Disease Equivalent»: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes care*. 2005;28:2901-7.
22. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, 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):1639-45. Epub 2008/06/27.
23. Huxley RR, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;1-6.
24. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: A gender-specific meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*. 2012;38:420-7.
25. Peters S, Huxley R, Woodward M. 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;57:1542-51.
26. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Venkat Narayan KM, Cowie CC. Mortality Trends in Men and Women with Diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*. 2007;147(3):149-55.
27. Gu K, Cowie C, Harris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in U.S. Adults. *JAMA*. 1999;281(14):1291-7.
28. Arslanian-Engoren C, Patel A, Fang J, Armstrong D, Kline-Ro-

- gers E, Duvernoy CS, et al. Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*. 2006;98(9):1177-81. Epub 2006/10/24.
29. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15:15. Epub 2016/01/29.
30. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-e322.
31. Mounier-Vehier C, Simon T, Guedj-Meynier D, Ferrini M, Ghan-nad E, Hubermann JP, et al. Gender-related differences in the management of hypertension by cardiologists: the PARITestudy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105:271 - 80.
32. Farhan S, Baber U, Vogel B, Aquino M, Chandrasekhar J, Faggioni M, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Ischemic Events in Men and Women After Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology*. 2017;119(8):1166-72. Epub 2017/02/27.
33. Magee MF, Tamis-Holland JE, Lu J, Bittner VA, Brooks MM, Lopes N, et al. Sex, Prescribing Practices and Guideline Recommended, Blood Pressure, and LDL Cholesterol Targets at Baseline in the BARI 2D Trial. *International journal of endocrinology*. 2015;2015:610239. Epub 2015/04/16.
34. Anand S, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European heart journal*. 2008 29:932 - 40.
35. Russo G, Pintaudi B, Giorda C, Lucisano G, Nicolucci A, Cristofaro MR, et al. Age- and Gender-Related Differences in LDL-Cholesterol Management in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of endocrinology*. 2015;2015:957105. Epub 2015/04/16.
36. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G, Maniardi V, Mulas MF, 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;36:3162-8.
37. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S, et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gender medicine*. 2010;7(6):571-83. Epub 2011/01/05.
38. McGill IB, Vlainic A, Knutsen PG, Recklein C, Rimler M, Fisher SJ. Effect of gender on treatment outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;102(3):167-74. Epub 2013/11/05.
39. Schutt M, Zimmermann A, Hood R, Hummel M, Seufert J, Siegel E, et al. Gender-specific Effects of Treatment with Lifestyle, Metformin or Sulfonylurea on Glycemic Control and Body Weight: A German Multicenter Analysis on 9 108 Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(10):622-6. Epub 2015/08/19.
40. Wurm R, Resl M, Neuhold S, Prager R, Brath H, Francesconi C, et al. Cardiovascular safety of metformin and sulfonylureas in patients with different cardiac risk profiles. *Heart*. 2016;102(19):1544-51. Epub 2016/05/27.
41. Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes care*. 2014;37(11):3106-13. Epub 2014/08/26.
42. Kajiwara A, Kita A, Saruwatari J, Oniki K, Morita K, Yamamura M, et al. Higher risk of sulfonylurea-associated hypoglycemic symptoms in women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical drug investigation*. 2015;35(9):593-600. Epub 2015/08/22.
43. Quan H, Zhang H, Wei W, Fang T. Gender-related different effects of a combined therapy of Exenatide and Metformin on overweight or obesity patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(4):686-92. Epub 2016/02/14.
44. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, Fayyad R, Laskey R, Wenger NK, et al. Impact of female sex on lipid lowering, clinical outcomes, and adverse effects in atorvastatin trials. *The American journal of cardiology*. 2015;115(4):447-53. Epub 2015/02/01.
45. 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):117-25.
46. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(3):316-27. Epub 2016/04/19.
47. Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart, lung & circulation*. 2014;23(3):203-12. Epub 2013/11/26.
48. Retnakaran R, Shah BJ. Role of Type 2 Diabetes in Determining Retinal, Renal, and Cardiovascular Outcomes in Women With Previous Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2017;40(1):101 - 8.
49. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95:740 - 7.
50. Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(7):961-5. Epub 2008/06/17.
51. Di Carli MF, Afonso L, Campisi R, Ramappa P, Bianco-Battles D, Grunberger G, et al. Coronary vascular dysfunction in premenopausal women with diabetes mellitus. *American Heart Journal*. 2002;144(4):711-8.
52. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13:265 - 79.
53. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):1976-83. Epub 2006/05/16.
54. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Current opinion in pharmacology*. 2013;13(2):186-91. Epub 2013/01/29.
55. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. 2003;68(1):11-7.
56. Rivera LA, Lebenbaum M, Rosella LC. The influence of socioeconomic status on future risk for developing Type 2 diabetes in the Canadian population between 2011 and 2022: differential associations by sex. *International journal for equity in health*. 2015;14:101. Epub 2015/10/27.
57. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(6):1069-78.
58. Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and All-cause and Coronary Heart Disease Mortality among Adults with and without Diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(6):1339-45.
59. Rubin RR, Gaussoin SA, Peyrot M, DiLillo V, Miller K, Wadden TA, 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):1581-9. Epub 2010/04/28.
60. O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, Jacka FN, Kotowicz MA, Williams LJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study. *Journal of affective disorders*. 2016;196:117-24. Epub 2016/02/28.