

Facteurs incriminés dans la survenue d'évènements cardio-vasculaires chez la femme diabétique de type 2

Mouna Gourine^{(1)*}, Karim BENTADJ⁽²⁾, Saïd MOSTEFA-KARA2, Anwer CHERRAK⁽¹⁾, Mohamed Amine CHAMI⁽¹⁾, Serge HALIMI⁽³⁾, Mohamed BELHADJ⁽⁴⁾

(1) Service de Médecine Interne, CHU Oran/ Faculté de Médecine d'Oran

(2) Établissement Hospitalier Privé cardiovasculaire Kara, Oran

(3) Université Joseph Fourier, Faculté de Médecine, Grenoble, France

(4) Service de Médecine Interne, Établissement Hospitalier Universitaire d'Oran/Faculté de Médecine d'Oran

(*) Correspondant :

E-mail : mouna.gourine@gmail .com

Résumé

Introduction : Les femmes diabétiques de type 2 (DT2) sont à sur-risque d'évènements cardio-vasculaires (ECV). Leur risque de maladie cardio-vasculaire est 5 fois plus élevé par rapport aux femmes non 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. Les objectifs de cette étude étaient de décrire le profil clinico-épidémiologique des patientes DT2, d'identifier le rôle de différents facteurs impliqués dans la survenue d'ECV, et de proposer un modèle de risque cardio-vasculaire (RCV) pour notre population d'étude.

Patientes et méthodes : Etude multicentrique de type cas-témoins menée sur 18 mois chez 714 patientes âgées de 30 ans ou plus, sans grossesse évolutive ni antécédent de néoplasie. Le groupe de cas était constitué de 237 patientes avec évènement cardio-vasculaire (ECV) établi et le groupe témoins de 477 patientes sans ECV.

Résultats et discussion : Les patientes « cas » avaient un moins bon équilibre diabétique et une plus longue durée du diabète que les patientes « témoins ». Les différents facteurs de risque cardio-vasculaires (FDR CV) standards [hypertension artérielle (HTA), sédentarité, antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce, dyslipidémie, tabagisme passif et albuminurie] étaient significativement plus fréquents dans le groupe de cas. L'analyse par régression logistique multiple confirmait le lien significatif des FDR CV, ainsi que de la ménopause précoce et la dépression avec la survenue d'ECV. L'hypothyroïdie infraclinique et la contraception n'étaient pas retenues comme facteurs incriminés dans la survenue d'ECV dans le modèle final obtenu. L'évaluation du RCV des femmes DT2 doit être systématique. Une stratégie efficace de lutte contre l'obésité et la sédentarité, particulièrement importantes chez les femmes DT2, semble urgente. Des études prospectives permettant une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue des ECV sont nécessaires.

Mots clés :

Femmes, diabète de type 2, évènement cardio-vasculaire, facteur de risque, ménopause, dépression, hypothyroïdie infra-clinique.

Summary

Introduction : Women with type 2 diabetes (T2D) have an increased risk of cardiovascular events (CVE). Indeed, diabetic women have a five-fold increase in mortality than non-diabetic women. Despite a better knowledge and treatment of the main cardio-vascular risk factors in the last 30 years, mortality by cardio-vascular disease of diabetic women has not decreased but is still increasing. Our study aimed to describe the epidemiological and clinical profile of diabetic women, to identify the effect of different factors that could be involved in the occurrence of CVE; then, to develop for our study population a risk model.

Patients and methods : We conducted our multicentre analytic case control study during 18 months. It included 714 patients aged of 30 years or more, whom were not pregnant, nor with any history of neoplasm. The event group included 237 patients (with CVE) while the group of controls included 477 patients (without any CVE).

Results and discussion : The case patients had poorer glycaemic control and longer duration of diabetes than patients of the control group. The main cardiovascular risk factors [Hypertension, dyslipidaemia, family history of cardiovascular disease, sedentary lifestyle, second-hand smoking and smoking, and albuminuria] were significantly more frequent in the group with CVE. Multiple logistic regression analysis confirmed the significant association of cardiovascular risk factors, early menopause and depression with the risk of CVE. Subclinical hypothyroidism and contraception were not retained as factors significantly involved in the occurrence of CVE in our final model.

Assessing cardiovascular risk for diabetic women should be realized systematically. Appropriate management strategies against obesity and sedentary lifestyle, which are commonly met in type 2 diabetic women, seem to be urgent. Prospective studies for a better understanding of the mechanisms involved in the occurrence of CVE are warranted.

Keywords :

Women, type 2 diabetes, cardiovascular event, risk factor, menopause, depression, subclinical hypothyroidism.

Introduction :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de morbi-mortalité dans le monde ⁽¹⁾. Elles sont la principale cause de mortalité pour 60 à 80% des patients diabétiques et leur survenue est anticipée de 15 ans en moyenne en comparaison aux patients non diabétiques ^(2,3).

Le diabète est une maladie vasculaire par excellence car il entraîne très tôt, via le déséquilibre glycémique, le développement d'une microangiopathie diabétique accélérant le processus d'athérosclérose ⁽⁴⁾. Les facteurs de risque cardio-vasculaires (FDR CV), fréquemment associés au diabète tels que l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie, la sédentarité et l'obésité androïde, contribuent également à la survenue de ces complications.

Par ailleurs, bien que le risque d'évènement cardiovasculaire (ECV) soit plus élevé chez les diabétiques comparativement aux non diabétiques, les différences de risque absolu d'ECV selon le genre sont moins marquées ⁽⁵⁾. Le risque absolu d'ECV reste légèrement plus élevé chez les hommes diabétiques, mais le risque relatif d'ECV augmente considérablement chez la femme diabétique ⁽⁵⁾. Leur risque est en effet quintuplé en comparaison aux femmes non diabétiques alors que celui des hommes est doublé ⁽⁶⁾.

Les études réalisées sur le sujet avancent le rôle de facteurs autres que celui des seuls FDR CV. D'autres particularités telles que les maladies inflammatoires, la dépression et l'hypothyroïdie infraclinique plus fréquentes chez les femmes, mais également les facteurs hormonaux particuliers à la femme durant sa vie génitale, dont la grossesse, la ménopause et l'usage de la contraception oestro-progestative, sont suggérés.

En Algérie, pays qui a amorcé une transition épidémiologique et nutritionnelle depuis la fin des années 1980, le nombre de MCV a également considérablement augmenté, notamment chez les femmes ^(7,8). La prévalence et l'incidence du diabète seraient plus importantes chez elles, de même que le surpoids/obésité et la sédentarité, comparativement aux hommes ^(9,10).

À la lumière de ces données épidémiologiques, à la fois internationales et nationales soulignant le profil métabolique particulier des femmes Algériennes, notre étude avait pour objectifs de décrire le profil clinico-épidémiologique des patientes diabétiques de type 2 (DT2), d'identifier le rôle de différents facteurs impliqués dans la survenue d'ECV, et de proposer un modèle de risque cardio-vasculaire pour notre population d'étude.

Matériel et méthodes :

Type d'étude : Notre étude, multicentrique, de type cas-témoins, a été conduite entre Janvier 2014 et Juin 2015. 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.

Population d'étude : Ont été inclus dans notre étude deux groupes de patientes, cas et témoins, répondant aux mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, sauf pour la variable dépendante étudiée, à savoir la présence ou non d'un ECV. Les patientes ont été introduites dans l'étude après avoir obtenu leur consentement éclairé oral. Le groupe de « cas » était constitué de patientes avec un DT2 âgées de 30 ans ou plus ayant un ECV établi récent, datant de moins de trois mois ; les patientes « témoins » en étaient indemnes. Il s'agissait d'un recueil de cas incidents mené prospectivement sur une période de 18 mois.

La présence d'un ECV était considérée sur la base documentée d'un Syndrome Coronarien Aigu (SCA), de séquences électriques d'infarctus du myocarde silencieux, d'un angor confirmé par un test d'ischémie (échocardiographie de stress), d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'un Accident Ischémique Transitoire (AIT), ou la présence d'une Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI). Les patientes avec un DT2 présentant une grossesse ou une pathologie néoplasique connue ont été exclues de notre étude.

Facteurs étudiés :

Nous avons recueilli à l'aide de fiches de recueil, en dehors des données concernant les ECV présentés :

- **les données sociodémographiques des patientes :** âge, situation familiale et professionnelle ;

- **les données concernant le diabète :** l'ancienneté du diabète (en années depuis la découverte), l'équilibre glycémique par la mesure de l'HbA1c ;

- **les paramètres anthropométriques :** la mesure du poids, de la taille permettant le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) [Un IMC inférieur à 25 kg/m² définissant un poids normal, un surpoids lorsque compris entre 25 et 29.9 kg/m² et une obésité lorsque supérieur ou égal à 30 kg/m²] ;

- **les FDR CV classiques** étaient systématiquement recherchés : la présence d'une HTA ou d'un traitement anti-hypertenseur ; la notion de tabagisme actif, passif ou absent ; la présence d'antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce définis par un antécédent d'infarctus du myocarde ou de mort subite chez un parent de premier degré de sexe masculin avant l'âge de 55 ans et

de sexe féminin avant l'âge de 65 ans ; la sédentarité ; la présence d'une dyslipidémie traitée ou non par un traitement hypolipémiant et la présence d'une albuminurie confirmée de 30 mg/24h ou plus.

- Les autres facteurs recueillis étaient : **la présence ou non d'une maladie inflammatoire connue, la dépression** par la réalisation du Beck Depression Inventory (BDI). Cette échelle a une sensibilité de 92% et une spécificité de 77 % pour le diagnostic de dépression. Le score peut aller de 0 à 63, le seuil retenu pour la dépression variant entre 14 et 17. Nous avons fixé le seuil de 17 pour le diagnostic de dépression dans notre étude ; **la ménopause**, et âge à la ménopause ; **l'hypothyroïdie infraclinique (HIC)** par le dosage de la TSHus et la fraction FT4 [elle était définie par une TSHus 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)] ;
- Un examen cardio-vasculaire avec réalisation d'un ECG (électrocardiogramme) de repos ainsi qu'un examen neurologique complet étaient réalisés systématiquement pour toutes les patientes.

Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS® version 20. Une analyse descriptive a d'abord été conduite permettant le calcul des moyennes avec leur écart-type pour les variables quantitatives, et un calcul des proportions pour les variables qualitatives. Les tests statistiques utilisés pour la comparaison des patientes

étaient représentés par le test du Chi-deux pour les variables qualitatives et le test ANOVA pour les variables quantitatives continues. Dans un premier temps, la régression logistique a été menée en analyse univariée afin de préciser les facteurs pouvant être associés à un ECV dans la population d'étude au seuil de significativité de 0.20. Les interactions ont été testées au seuil de 0.05. Puis, dans un deuxième temps, nous avons construit un modèle initial dans lequel ont été introduites l'ensemble des variables significatives en analyse univariée au seuil de 0.20. L'analyse multivariée avec utilisation de la méthode descendante pas à pas de Wald a permis d'établir un modèle final, au seuil de significativité de 0.05. Le test de Hosmer-Lemeshow a été utilisé pour la validation des résultats.

Résultats :

Au total, 714 patientes ont été incluses, parmi lesquelles 237 patientes « cas », avec ECV.

Données descriptives des ECV présentés par les patientes :

Le tableau 1 détaille les types d'ECV présentés par les patientes du groupe de cas. Les événements coronaires étaient les plus fréquents, intéressant 183 patientes. Il s'agissait de d'angor avéré dans 42.2% des cas et de syndromes coronaires aigus dans 35.0 % des cas.

Tableau 1 : Répartition des patientes selon le type d'évènement cardio-vasculaire présenté

Type d'ECV	Effectifs N= 237	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

(AIT : Accident Ischémique Transitoire ; AVC : Accident vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; ECV : Evènement Cardio-Vasculaire ; SCA : Syndrome Coronaire Aigu).

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patientes :

La grande majorité des patientes étaient femmes au foyer. Près des deux tiers d'entre elles étaient mariées. L'âge moyen des patientes était de 59.35 ± 10.06 ans, leur diabète avait une durée moyenne de 9.43 ± 7.47 ans. L'HbA1c moyenne des patientes était de 8.56 ± 2.03 %. Elles étaient en surpoids ou obèses dans 84.5% des cas. (Tableau 2)

Seules 14% des patientes n'étaient pas ménopausées. L'âge médian de la ménopause était de 49 ans. Près de 52% des patientes n'ont jamais eu recours à un moyen contraceptif. Les maladies inflammatoires intéressaient 3.0% des patientes. Une dépression était notée chez 37.8% des patientes, une hypothyroïdie infraclinique chez 8.4% d'entre elles.

Tableau 2 : Analyse descriptive des groupes de patientes "cas" et "témoins"

Variables	Population (%)	Cas : Avec MCV (%)	Témoins : Sans MCV (%)	P
Situation familiale, n (%)				0.06
- Mariée	495 (69.3)	173 (73.0)	322 (67.5)	
- Célibataire	41 (5.7)	7 (3.0)	34 (7.1)	
- Divorcée/veuve	178 (24.9)	57 (24.0)	111 (25.4)	
Situation professionnelle, n (%)				0.10
- Active	32 (4.5)	7 (3.0)	25 (5.2)	
- Inactive	672 (94.1)	229 (96.6)	443 (92.9)	
- Retraitée	10 (1.4)	1 (0.4)	9 (1.9)	
Âge, ans (moy (ET))	59.35 (10.06)	61.27 (9.10)	58.40 (10.39)	$< 10^{-3}$
IMC, Kg/m² (moy (ET))	30.15 (5.17)	30.51 (5.22)	28.98 (4.99)	0.19
IMC en classes, n (%)				0.065
- 25 - 29.9	265 (37.1)	77 (32.5)	188 (39.4)	
- ≥ 30	338 (47.3)	120 (50.6)	218 (45.7)	
 Ancienneté du diabète, ans (moy, (ET))	9.47 (7.47)	11.83 (8.16)	8.25 (6.83)	$< 10^{-3}$
HbA1c, % (moy (ET))	8.56 (2.03)	9.19 (1.91)	8.26 (2.02)	$< 10^{-3}$
HTA, n (%)	453 (63.3)	94 (81.9)	258 (54.1)	$< 10^{-3}$
Antécédent familial de MCV précoce, n (%)	164 (23.3)	92 (38.8)	72 (15.1)	$< 10^{-3}$
Dyslipidémie, n (%)	349 (48.9)	164 (68.4)	187 (39.2)	$< 10^{-3}$
Sédentarité, n (%)	466 (65.3)	201 (84.8)	255 (55.6)	$< 10^{-3}$
Tabagisme, n (%)				$< 10^{-3}$
- Passif	120 (16.8)	77 (32.5)	43 (9.0)	
- Actif	6 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)	
Albuminurie ≥ 30 mg/24h, n (%)	279 (39.1)	156 (65.8)	123 (26.0)	$< 10^{-3}$
Maladie inflammatoire, n (%)	21 (3.0)	4 (1.7)	17 (3.6)	0.17
Ménopause	614 (86.0)	216 (91.1)	398 (83.4)	
Âge à la ménopause, ans (moy (ET))	47.56 (5.10)	45.69 (4.98)	48.57 (4.89)	$< 10^{-3}$
Mode de contraception, n (%)				0.03
- Pas de contraception	367 (51.4)	109 (46.0)	258 (54.1)	
- Oestro-Progestatifs oraux	303 (42.4)	121 (51.1)	182 (38.2)	
- Progestatifs oraux seuls	24 (3.4)	4 (1.3)	20 (4.2)	
- Autre	20 (1.8)	3 (1.3)	17 (3.6)	
Dépression, n (%)	270 (37.8)	176 (74.3)	94 (19.7)	$< 10^{-3}$
Hypothyroïdie infraclinique, n (%)	40 (8.4)	47 (19.2)	40 (8.4)	$< 10^{-3}$

(ET : Ecart-type ; HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; HTA : Hypertension artérielle ; IMC : Indice de Masse Corporelle) ; MCV : Maladie Cardio-Vasculaire ; moy : moyenne ; n : effectif)

Étude par régression logistique :

Les FDR CV classiques retenus dans le modèle final comme significativement associés à la survenue d'ECV étaient l'HTA, le tabagisme passif, la sédentarité, la dyslipidémie, les antécédents familiaux de maladie car-

diovasculaire précoce, l'albuminurie. La ménopause précoce ainsi que la dépression y étaient également significativement associées. L'hypothyroïdie infraclinique et la contraception n'étaient pas retenues dans le modèle final obtenu. (Tableau 3)

Tableau 3 : Analyse en régression logistique multiple selon la méthode pas à pas descendante de Wald

Variables	Modèle initial			Modèle final		
	OR	IC à 95%	p	OR	IC à 95%	p
Âge (années)	1.01	0.98 – 1.04	0.43	1.01	0.98 – 1.04	0.61
HTA (oui/non)	2.26	1.31 – 3.0	0.003	2.19	1.28 – 3.73	0.004
Sédentarité (oui/non)	2.47	1.46 – 4.17	0.001	2.31	1.38 – 3.88	0.001
Dyslipidémie(oui/non)	1.93	1.22 – 3.05	0.005	2.10	1.34 – 3.30	0.001
Hérédité coronaire (oui/non)	2.45	1.44 – 4.15	0.001	2.43	1.44 – 4.09	0.001
IMC			0.37			0.20
- <25	1	-		-	-	
- 25 – 29.9	0.61	0.31 – 1.20		0.66	0.34 – 1.28	
- ≥ 30	0.50	0.26 – 0.96		0.57	0.30 – 1.07	
Tabac (Passif/Actif)	2.87	1.60 – 5.16	<10⁻³	3,36	1.89 – 5.99	<10⁻³
HbA1c (%)			0.12			0.12
- < 7	1	-		1	-	
- 7 – 7.9	1.35	0.68 – 2.70		1.45	0.74 – 2.87	
- ≥ 8	1.84	1.01 – 3.36		1.87	1.03 – 3.39	
Ancienneté DT2			0.96			0.93
- < 5 ans	1	-		1	-	
- 5 – 9 ans	1.02	0.57 – 1.82		0.94	0.53 – 1,67	
- 10 – 14 ans	1.09	0.56 – 2.12		1.02	0.53 – 1.98	
- ≥ 15 ans	1.17	0.59 – 2.32		1.19	0.61 – 2.31	
Albuminurie			<10⁻³			<10⁻³
- < 30	1	-		1	-	
- 30–299	3.20	2.01 – 5.09		3.46	2.19 – 5.46	
- ≥ 300	7.44	1.90 – 29.07		7.58	1.97 – 29.09	
Ménopause			<10⁻³			<10⁻³
- Non ménopausée	1	Référence		1	-	
- Ménopause ≥ 45 ans	0.81	0.35 – 1.89		0.82	0.35 – 1.88	
- Ménopause < 45 ans	2.14	0.92 – 5.00		2.22	0.97 – 5.08	
Dépression	5.87	3.76 – 9.19	<10⁻³	6.19	3.99 – 9.62	<10⁻³
Contraception			0.11			
- Aucune	1	-				
- Oestro-progestative	1.58	0.97 – 2.58				
- Autre	0.75	0.27 – 2.06				
Hypothyroïdie infraclinique	1.68	0.89 – 3.18	0.085			

(HbA1c : Hémoglobine Glycosylée ; IC : Intervalle de Confiance ; OR : Odds Ratio)

Discussion :

La prévalence des complications cardiovasculaires au cours du diabète serait de 45% selon une étude menée par l'OMS ⁽¹¹⁾. Elles sont dominées par les atteintes coronaires, les AVC puis l'AOMI. En Algérie, une estimation

réalisée en 2016 évaluée à 13.4% la fréquence de ces complications, avec néanmoins de larges disparités entre les régions (13.5 % à Alger vs 27.5% à Oran) ⁽¹²⁾. Des études épidémiologiques prospectives sont nécessaires afin d'évaluer l'impact de ces complications sur la morbi-mortalité de la population diabétique Algérienne.

paus
nt si
niqu
odèle

Bien que non spécifique, le rôle de l'hyperglycémie et de l'équilibre métabolique dans la survenue d'ECV est non négligeable. À chaque augmentation de l'HbA1c de 1% suit une augmentation du risque d'ECV majeur de 29% (23). 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 cardiovasculaire augmente respectivement de 6% et de 10.2% chez les hommes et chez les femmes après ajustement sur les FDR CV classiques (14). L'ancienneté du diabète, sans distinction de genre, est associée à la survenue d'ECV et à la mortalité. À 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 (15). Elle est également associée à un risque augmenté d'IDM au cours du DT2 (6). L'ancienneté du diabète n'a pas été retenue dans notre modèle final ($p=0.93$).

Tel que rapporté dans la littérature, nos résultats confirment la grande fréquence du surpoids et de l'obésité chez les femmes DT2, retrouvée respectivement chez 37.1% et 47.3% d'entre elles. La prévalence du surpoids/obésité est en effet estimée à 80% au cours du DT2 (16). Dans notre pays, les femmes sont en surpoids dans 66.5% des cas, obèses dans 30.08% des cas (17). Le syndrome métabolique apparaît également courant et concerne 1 femme sur 4 en population générale (10). L'association de l'obésité au risque de maladie coronaire chez la femme diabétique reste néanmoins débattue.

Selon certains, la relation serait linéaire avec une augmentation de 5% du risque de maladie coronaire pour chaque augmentation de l'IMC de 1 kg/m², mais pour d'autres, l'obésité aurait un effet neutre ou serait même un facteur protecteur de mortalité CV au cours du DT2 (18,19). Dans notre étude, on ne retrouvait pas non plus d'association significative entre l'IMC et le risque de survenue d'ECV.

Chez les patients DT2 comme en population générale, la sédentarité est associée à un risque de décès CV plus précoce, sans différence apparente selon le sexe (20). La fréquence élevée retrouvée dans notre étude, correspond aux estimations de prévalence de la SAHA (65.7%), et d'une étude tunisienne menée en population diabétique (71%) (21). Une forte prévalence de la sédentarité semble être la règle dans les populations Arabes en comparaison aux populations non-Arabs, en particulier chez les femmes (22). Ce constat est alarmant au vu des estimations moyennes mondiales de 35.2% (23).

En Algérie, la prévalence de l'HTA au cours du diabète de 55.8% retrouvée dans l'étude Diabcare-Algérie est en constante progression (24). La fréquence élevée de l'HTA était soulignée dans notre étude (63.3%), avec un lien statistique significatif avec la survenue d'ECV. En effet, l'HTA, FDR CV indépendant, est associée à une augmentation de 72% et de 57% respectivement du risque de

décès et d'ECV (25). La dyslipidémie était également fréquente, intéressant près de la moitié de notre population d'étude. Concernant les antécédents familiaux de MCV précoce, le risque est établi par de nombreuses études, et semble plus marqué chez les femmes (26,27). Ceci a été également établi dans notre étude avec un OR estimé dans le modèle final obtenu à 2.43 (IC à 95% : 1.44 - 4.09 ; $p=0.001$). Le tabagisme actif est peu répandu chez les femmes Algériennes. Dans notre étude, seules 6 femmes déclaraient fumer activement. Cependant, la fréquence d'exposition au tabagisme passif des femmes était de 16.8%. Le tabagisme, actif et passif, constitue un facteur aggravant du RCV chez les DT2 et des complications micro et macro-vasculaires (28). Le risque de maladie coronaire, d'infarctus non fatal, d'AVC est respectivement augmenté de 2.65, 3.05 et 1.84 fois chez les femmes DT2 fumeuses en comparaison avec celles qui n'ont jamais fumé (29). Le risque croît notablement lors d'une exposition passive au tabagisme, implémenté avec la durée d'exposition et la quantité de tabac consommée par le fumeur (30).

L'âge moyen de survenue de la ménopause est compris entre 48 et 52 ans, 51 ans en général (31). L'installation de la ménopause survenait le plus souvent à 49 ans chez nos patientes. Néanmoins, les patientes du groupe « cas » étaient ménopausées plus tôt, en moyenne de 3 ans comparativement au groupe « témoins ». L'âge de survenue de la ménopause est dépendant de nombreux facteurs liés au mode de vie, environnementaux mais aussi génétiques. Il est néanmoins établi que plus la ménopause survient tôt, plus le risque d'ECV augmente (32). Le risque serait augmenté 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 (33). Une ménopause installée avant l'âge de 45 ans semble marquer un profil de risque athérosclérotique plus sévère, et doit interpeller les praticiens sur le RCV potentiellement plus haut de ces patientes. Selon les données internationales, le risque de survenue de maladie coronaire augmente de 3% à mesure que l'âge d'installation de la ménopause diminue. L'installation prématurée de la ménopause serait due à une ischémie ovarienne secondaire à l'athérosclérose (34).

La pilule contraceptive est le mode de contraception le plus utilisé en Algérie. Pour autant, la contraception n'est utilisée que par 56.6% des femmes en milieu urbain selon une étude consacrée à la pratique contraceptive en Algérie (35). Depuis les années 1960, de nombreuses études épidémiologiques analysant le lien entre contraception combinée orale et ECV ont été publiées, avec souvent des résultats contradictoires (36). Ceci peut en partie être expliqué par l'absence d'essais randomisés contrôlés concernant le RCV et les contraceptifs oraux d'une part, et, par des comparaisons difficiles entre contraceptifs oraux en raison d'une évolution temporelle des compositions hormonales oestrogéniques et progestatives.

Dans notre étude, les maladies inflammatoires et la survenue d'ECV n'étaient pas significativement liées. Elles constituent pourtant des facteurs dont l'impact est reconnu, et comptabilisées comme FDR CV 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 objectivé dans notre étude.

Un syndrome dépressif majeur, méconnu, était retrouvé chez 37.8% de nos patientes, majoritairement celles présentant un ECV. Selon une méta-analyse de 2001, 31% des patients DT2 auraient des symptômes dépressifs, et 11% une dépression majeure méconnue⁽³⁷⁾. La prévalence est estimée à 23.8% chez les femmes versus 12.8% chez les hommes⁽³⁸⁾. La dépression était significativement associée au risque de survenue d'ECV avec un OR estimé à 6.19 (IC à 95% : 3.99 - 9.62), $p < 0.001$. Le lien causal entre dépression et ECV a été établi permettant de la considérer comme un FDR CV. Le risque d'ECV est en effet augmenté chez les patients dépressifs, et inversement les patients ayant eu un ECV sont plus à risque de développer une dépression⁽³⁹⁾.

Concernant l'HIC, dont la prévalence globale chez les femmes DT2 se situe entre 8.8% et 14.9% dans la littérature, le risque d'ECV associé serait multiplié de 2.3 chez les femmes DT2 avec HIC comparativement aux femmes DT2 en euthyroïdie (IC à 95% : 1.3 - 4.0)⁽⁴⁰⁾.

Le lien entre l'HIC et la macro-angiopathie diabétique a également été confirmé avec un OR estimé de 2.87 (IC à 95% : 1.53 - 5.39 ; $p = 0.001$)⁽⁴¹⁾. Néanmoins, le rôle de l'HIC reste à mieux définir par d'autres études prospectives.

Notre étude a pour force son caractère analytique. Ses limites sont liées à son caractère transversal. La chronologie de survenue des différentes anomalies enregistrées ne peut donc être précisée. 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.

Conclusion :

L'obésité, la sédentarité dont les fréquences étaient particulièrement hautes interpellent tout particulièrement. Des mesures de sensibilisation et de lutte contre ces facteurs d'insulinorésistance sont indispensables pour la prévention des maladies non transmissibles que sont le diabète et l'HTA. Le tabagisme passif, fréquent chez les femmes DT2, doit être considéré dans l'estimation du risque des patientes, au même titre que le dépistage, suivi et traitement des syndromes dépressifs. Le traitement de cette affection peut avoir par ailleurs un impact positif sur l'équilibre glycémique et contribuer ainsi indirectement à la prévention cardiovasculaire.

La ménopause précoce apparaît par ailleurs un indicateur simple et fiable d'un profil athérosclérotique plus sévère.

Finalement, la prévention CV des femmes DT2 s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge globale, optimale glycémique mais aussi des principaux FDR CV, avec une attention particulière pour la lutte contre le tabagisme passif et la dépression dont les liens causaux avec le ECV sont formellement identifiés.

Références bibliographiques :

1. Global Status Report on Non communicable Diseases Organization Geneva, 2011.
2. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with nondiabetic people: A population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29 - 36.
3. Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):15-5. Epub 2009/11/17.
4. Peterson CM. Chapter 11. Influence of Diabetes Mellitus on Vascular Disease and Its Complications.
5. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes care*. 2004;27:2898 - 904.
6. 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.
7. Organisation Mondiale de la Santé. MNT Profils de pays. OMS, Vol Algérie 2011.
8. Organisation mondiale de la Santé - Profils des pays pour les maladies non transmissibles (MNT). 2014.
9. 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).
10. Houti L, Hamani-Medjaoui I, Lardjam-Hetraf SA, Ouhaibi-Djelloul H, Chougrani S, Goumidi 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.
11. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ. Incidence of macrovascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*. 1991;34(8):584 - 9.
12. Belhadj M, Abrouk S, Nadir-Azirou D, Gari S, Nicolucci A. Une clinique mobile pour évaluer le risque cardio-métabolique et détecter les complications du diabète en Algérie. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2016;10(2):175-81.
13. Khaw K, Wareham N, Luren R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPICNorfolk). *BMJ*. 2001;322:1-6.
14. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the Impact of Type 1 and Type 2 Diabetes on Cardiovascular Mortality in Middle-Aged Subjects. *Diabetes care*. 2008;31:714-9.
15. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, 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). *Journal of internal medicine*. 2010;268(5):471-82. Epub 2010/09/02.
16. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjornsdottir S, 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):65-73. Epub 2008/11/06.

1. Mok M, Laid Y, Mezimeche N, Boutekdi J, Lebci H. L'Obésité et le diabète de 35 à 70 ans en Algérie. Projet TAHINA. Institut national de la recherche scientifique. 2010;1 - 93.
2. Cho E, Manson JE, Stampfer M, Solomon C, Colditz GA, Speizer NE, et al. A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease Among Diabetic Women. *Diabetes care*. 2002;25:1142-8.
3. Liu XM, Liu YJ, Zhan J, He QQ. 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. *European journal of epidemiology*. 2015;30(1):35-45. Epub 2014/11/26.
4. Saeedrangani KP, Hamer M, Mindell JS, Coombs NA, Stamatakis E. Physical Activity and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Diabetic Adults From Great Britain: Pooled analysis of 10 Population-Based Cohorts. *Diabetes care*. 2014;137:1016-23.
5. Ben Ahmed H, Bouzid K, Hassine M, Saadi O, Bahlous A, Abdelmalek J, et al. [Prevalence of non-conventional cardiovascular risk factors in Tunisian diabetics]. *Presse Med*. 2014;43(1):e9-e16. Epub 2013/12/18.
6. Kahan D. Adult physical inactivity prevalence in the Muslim world: Analysis of 38 countries. *Preventive medicine reports*. 2015;2:71-5. Epub 2015/02/05.
7. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
8. Belhadj M, Malek R, Boudiba A, Lezzar E, Roula D, Sekkal F, et al. DiabCare Algérie. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2011;5(4):24-8.
9. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NR. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(5):891-7. Epub 2011/03/16.
10. Cruzi M, Scharrodsky H, Rozlosnik J, Pramparo P, Delmonte H, Budich V, et al. Frequency of Family History of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*. 1997;80:122-127.
11. Leander K, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire U. 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):215-21.
12. Hain-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and Diabetes. *Diabetes care*. 2009;11(1887-1898).
13. Al-Delaimy WE, Manson JE, Solomon C, Kawachi I, Stampfer M, Willett WC, et al. Smoking and Risk of Heart Disease Among Women With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2002;162:273-9.
14. He Y, Lam TH, Jiang B, Wang J, Sai X, Fan L, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation*. 2008;118(15):1535-40. Epub 2008/09/24.
15. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *The Lancet*. 1999;353(9152):571-80.
16. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, et al. Age at Natural Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1061-6.
17. 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.
18. 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.
19. Dekkar N. Chapitre 5. Évolution et perspectives de la pratique contraceptive en Algérie. *Journal International de Bioéthique*. 2002;13(3):59.
20. Hannaford PC, Owen-Smith V. Using epidemiological data to guide clinical practice: review of studies on cardiovascular disease and use of combined oral contraceptives. *BMJ*. 1998;316:984 - 7.
21. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(6):1069-78.
22. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(11):1165-73. Epub 2006/10/24.
23. Hare DL, Toukhasi SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72.
24. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witterman JC. Thyroid Dysfunction in Patients With Myocardial Infarction With Normal Coronary Arteries. *Ann Intern Med*. 2000;132(270-278).
25. Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(12):1510-4. Epub 2012/04/18.