



HAL
open science

Différences de soins liées au sexe chez les personnes diabétiques de type 2 de la cohorte Constances

Sylvain Paquet

► **To cite this version:**

Sylvain Paquet. Différences de soins liées au sexe chez les personnes diabétiques de type 2 de la cohorte Constances. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR040 . tel-04614171

HAL Id: tel-04614171

<https://hal.science/tel-04614171v1>

Submitted on 1 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Différences de soins liées au sexe chez les personnes diabétiques de type 2 de la cohorte Constances

*Sex-related differences in care among people with type 2 diabetes
in the Constances cohort.*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique - EDSP
Spécialité de doctorat : Epidémiologie
Graduate School : Santé publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)**, sous la direction de **Laurent RIGAL**, Professeur des universités et la co-direction de **Virginie RINGA**, Chargée de recherche, HDR.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 22 décembre 2023, par

Sylvain PAQUET

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Florence CANOÛ-POITRINE PU, Université Paris-Est Créteil	Présidente
Gladys IBANEZ PU, Sorbonne Université	Rapporteuse & Examinatrice
Paul FRAPPE PU, Université Jean Monnet, Saint-Étienne	Rapporteur & Examinateur
Emmanuel COSSON PU, Université Sorbonne Paris Nord	Examinateur

Titre : Différences de soins liées au sexe chez les personnes diabétiques de type 2 de la cohorte Constances.

Mots clés : diabète de type 2, sexe, genre, qualité des soins, épidémiologie.

Résumé : Les personnes diabétiques de type 2 ont un risque relatif de mortalité toutes causes et cardio-vasculaires supérieur aux individus non diabétiques. Alors que les femmes diabétiques de type 2 ont un risque relatif de mortalité totale et cardio-vasculaire supérieur à celui des hommes diabétiques de type 2, des différences de soins reçus entre les femmes et les hommes diabétiques ont été mises en évidence en défaveur des femmes. Ces différences peuvent concerner à la fois les procédures de suivi comme le suivi biologique et le dépistage des complications, les soins de prévention comme la vaccination antigrippale, ou encore l'atteinte des objectifs thérapeutiques. Les raisons de ces différences entre les sexes sont complexes et encore insuffisamment comprises. L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier différents aspects des soins délivrés aux personnes diabétiques de type 2 sous l'angle de la différence liée au sexe, selon 3 axes : 1) facteurs de risque cardio-vasculaires, 2) procédures de suivi, 3) soins de prévention vaccinale. Ce travail a été réalisé à partir de la cohorte Constances. Les inclusions ont eu lieu majoritairement entre 2012 et 2019. Lors de l'inclusion, les participants ont renseigné des auto-questionnaires sur leur santé et leur mode de vie. Ils ont ensuite bénéficié d'un examen médical au cours duquel un médecin a renseigné un questionnaire médical. Des mesures anthropométriques et un bilan biologique ont été réalisés. Les données de remboursements issues du SNDS ont été appariées aux données individuelles. La population d'étude était composée de 2541 diabétiques de type 2 pharmacologiquement traités. Nous avons montré que les femmes diabétiques n'avaient pas moins de statines que les hommes (OR= 0,82 [0,66-1,02], p=0,08). En revanche, celles présentant un haut risque cardio-vasculaire avaient moins de statines que leurs homologues masculins (OR=0,72 [0,56-0,92], p=0,01), sans différence selon le sexe en termes de puissance des statines délivrées (OR=0,84 [0,62-1,13], p=0,26).

A risque cardio-vasculaire identique et à puissance de statine équivalente, les femmes avaient un LDL-C supérieur de 0,10 à 0,11g/l comparées aux hommes. Concernant le traitement antihypertenseur, les femmes avaient significativement moins de traitement par inhibiteurs du SRA que les hommes (OR=0,39 [0,27-0,56], p<0,001). Cette différence a été observée en monothérapie (OR=0,49 [0,29-0,83], p<0,001) et en bithérapie antihypertensive (OR=0,29 [0,15-0,56], p<0,001) mais pas en trithérapie ou au-delà. Ce résultat témoigne d'un retard à l'initiation d'un inhibiteur du SRA chez les femmes, alors que ce traitement est recommandé en première ligne de traitement de l'hypertension artérielle chez les diabétiques. Concernant les procédures de soins, nous n'avons pas observé de différence entre les femmes et les hommes pour la réalisation des examens biologiques de suivi (3 dosages annuels ou plus d'HbA1c (OR=0,92 [0,69-1,23], p=0,58) ; un bilan lipidique annuel (OR=1,2 [0,82-1,74], p=0,34) ; un dosage annuel de la créatininémie (OR=0,89 [0,58-1,36], p=0,60). Il en était de même pour le dépistage biannuel des complications macro-vasculaires chez un cardiologue (OR=0,95 [0,71-1,78], p=0,74) ou des complications micro-vasculaires chez un ophtalmologue (OR=0,92 [0,7-1,22], p=0,58). Pour la vaccination antigrippale, les femmes diabétiques étaient globalement plus à risque de ne pas entrer dans la vaccination antigrippale que les hommes (OR=0,77 [0,66-0,90], p<0,001), ainsi que celles de moins de 65 ans (OR=0,72 [0,60-0,86], p<0,001). Au final, nous avons mis en évidence de disparités des soins reçus entre les femmes et les hommes diabétiques de type 2. Ces résultats soulignent l'importance de repenser les approches de la gestion du diabète pour mieux tenir compte des spécificités de chaque sexe afin d'avoir des pratiques équitables pour obtenir une égalité de résultats entre les femmes et les hommes diabétiques de type 2.

Title : Sex-related differences in care among people with type 2 diabetes in the Constances cohort.

Keywords : type 2 diabetes, sex, gender, quality of care, epidemiology

Abstract : Type 2 diabetics have a higher relative risk of all-cause and cardiovascular mortality than non-diabetics. While type 2 diabetic women have a higher relative risk of all-cause and cardiovascular mortality than type 2 diabetic men, differences in the care received between diabetic women and men have been highlighted to the disadvantage of women. These differences may concern follow-up procedures such as biological monitoring and screening for complications, preventive care such as flu vaccination, or the achievement of therapeutic goals. The reasons for these gender differences are complex and still insufficiently understood. The aim of this thesis work is to study different aspects of care delivered to type 2 diabetics from the angle of gender differences, along 3 axes: 1) cardiovascular risk factors, 2) follow-up procedures, 3) preventive vaccination care. This study was based on the Constances cohort. Inclusion took place mainly between 2012 and 2019. At inclusion, participants completed self-questionnaires on their health and lifestyle. They then underwent a medical examination during which a physician completed a medical questionnaire. Anthropometric measurements and a biological check-up were also carried out. Reimbursement data from the SNDS were matched to the individual data. The study population consisted of 2541 pharmacologically treated type 2 diabetics. We showed that diabetic women did not use fewer statins than men (OR= 0.82 [0.66-1.02], p=0.08). On the other hand, women with high cardiovascular risk had fewer statins than their male counterparts (OR=0.72 [0.56-0.92], p=0.01), with no gender difference in terms of the potency of statins delivered (OR=0.84 [0.62-1.13], p=0.26).

At identical cardiovascular risk and equivalent statin potency, women had LDL-C levels 0.10-0.11g/l higher than men. With regard to antihypertensive treatment, women had significantly less RAS inhibitor therapy than men (OR=0.39 [0.27-0.56], p<0.001). The same difference was observed for monotherapy (OR=0.49 [0.29-0.83], p<0.001) and dual antihypertensive therapy (OR=0.29 [0.15-0.56], p<0.001). This result indicates a delay in the initiation of RAS inhibitors in women, despite the fact that this treatment is recommended as first-line therapy for hypertension in diabetics. With regard to care procedures, we observed no difference between women and men in the performance of follow-up biological examinations (3 or more annual HbA1c assays (OR=0.92 [0.69-1.23], p=0.58); an annual lipid panel (OR=1.2 [0.82-1.74], p=0.34); an annual creatinine level assay (OR=0.89 [0.58-1.36], p=0.60). The same was true for biannual screening for macro-vascular complications by a cardiologist (OR=0.95 [0.71-1.78], p=0.74) or for micro-vascular complications by an ophthalmologist (OR=0.92 [0.7-1.22], p=0.58). For influenza vaccination, diabetic women were at greater overall risk of not taking up influenza vaccination than men (OR=0.77 [0.66-0.90], p<0.001), as were those under 65 (OR=0.72 [0.60-0.86], p<0.001). All in all, we have highlighted the disparities in care received between women and men with type 2 diabetes. These results underline the importance of rethinking approaches to diabetes management to better take into account the specificities of each gender in order to have equitable practices to achieve equal outcomes between women and men with type 2 diabetes.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publication (annexe)

Paquet S, Sassenou J, Ringa V, Czernichow S, Zins M, Ozguler A, Rigal L.
Women with type 2 diabetes have LDL cholesterol levels higher than those of men,
regardless of their treatment and their cardiovascular risk level. Nutrition, Metabolism
and Cardiovascular Diseases. 2023 Jun 1;33(6):1254-62

Article en cours de traduction, soumission début novembre

Paquet S, Ringa V, Rigal L
Chez les diabétiques de type 2 traités pour hypertension artérielle, les femmes ont un
retard à l'initiation de la prescription d'inhibiteurs du SRA comparativement aux hommes

Articles en cours de travail

Article sur la vaccination antigrippale grippe (objectif n°4 de la thèse)
Article sur les procédures de soins (objectif n°3 de la thèse)

Communications orales

-Vaccination antigrippale des patients diabétiques de type 2 de la cohorte Constances : du
parcours de soins à la couverture vaccinale, Congrès de Médecine Générale France, 05
avril 2019

-Liens entre le niveau de LDL cholestérol et le genre chez les patient-e-s diabétiques de
type 2 pharmacologiquement traité-e-s : apports de la cohorte Constances, Congrès de
Médecine Générale France, 06 avril 2019.

REMERCIEMENTS

A Madame la Docteure Virginie Ringa, co-directrice de thèse,

Je tiens à te témoigner ma profonde reconnaissance pour ton investissement sans faille dans la direction de mon doctorat y compris après ton départ à la retraite. Ton expertise en épidémiologie, tes conseils et relectures avisés ont été pour moi une source d'apprentissage immense tout au long de ces six années de thèse. Je te souhaite une retraite remplie de bonheur, de belles notes de musique et de nouvelles aventures. Le travail réalisé ensemble continuera, c'est certain, à me guider dans mes activités de recherches futures.

A Monsieur le Professeur Laurent Rigal, directeur de thèse,

Plus de dix ans après une première thèse de doctorat de médecine, je mesure la chance que j'ai eu de travailler sous ta supervision pour mon doctorat de Santé Publique. Tes conseils toujours aiguisés m'ont permis de prendre les bonnes directions tout au long de ce travail. Je suis reconnaissant pour les compétences acquises grâce à la qualité de ton encadrement, elles me seront précieuses pour la suite de notre collaboration.

A Madame la Professeure Florence Canoui-Poitrine, présidente du Jury,

Vous avez jugé mon travail de master 2 de santé publique en 2015 en tant qu'experte en Santé Publique. Vous acceptez aujourd'hui de juger mon travail de doctorat en tant que présidente du jury. Vous êtes en cela le témoin de ma progression dans mon activité de recherche. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A Madame la Professeure Gladys Ibanez, rapporteure et examinatrice,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de doctorat en tant que rapporteure. Votre expertise et dynamisme en recherche dans le domaine des soins primaires est très enthousiasmant. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Paul Frappé, rapporteur et examinateur,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de doctorat en tant que rapporteur. Votre expertise sur la pédagogie à la direction de thèse dans votre ouvrage et lors de DPC m'a été très précieuse pour mon activité d'enseignement. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Cosson, rapporteur et examinateur,

Vous m'avez transmis votre expertise de clinicien endocrinologue-diabétologue lors de mes premières années de médecine à l'hôpital Jean Verdier. Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de juger aujourd'hui mon travail de doctorat en tant qu'examinateur et fin connaisseur de la Cohorte Constances.

Je tiens à remercier tous les enseignants du département de médecine générale de Paris Saclay qui m'ont facilité la réalisation de ce travail et pour la qualité de nos échanges.

Je tiens à remercier également Raphaëlle Varraso de l'EDSP, l'équipe de la Cohorte Constances, Marie Zins, Julie Gourmelen, Sofiane Kab et l'équipe « Soins primaires et prévention » Sabine Bimbard, Henri Panjo, Nathalie Pelletier-Fleury et tous les autres.

Je vous l'avais promis alors voilà, Solange, Virgile, mes deux enfants chers j'écris votre nom dans ce manuscrit de thèse. Je vous aime très fort, votre curiosité, votre courage et vos valeurs me rendent très fiers de vous. Je remercie votre maman, ma chère et tendre Flore, sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir.

TABLES DES MATIERES

I – INTRODUCTION	11
I - Généralités	11
A - Rappel sur le diabète.....	11
B - Epidémiologie descriptive du diabète	19
II-Complications du diabète	24
A - Mortalité	24
B - Morbidité	24
C - Complications liées à la grippe	27
III - Différences liées au sexe chez les personnes diabétiques de type 2	29
A - Morbi-mortalité	29
B - Différences liées au sexe pour les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires.....	33
C - Différences liées au sexe pour les complications micro-vasculaires.....	38
D - Différences liées au sexe pour les procédures de suivi	38
E - Différences liées au sexe pour la vaccination antigrippale	43
F - Sexe et genre.....	44
IV - Problématique générale de la thèse et objectifs	49
Axe 1 : cardio-vasculaire	50
Objectif 1	50
Objectif 2.....	51
Axe 2 : procédures de soins : suivi biologique et dépistage des complications	52
Objectif n°3.....	52
Axe 3 : prévention vaccinale antigrippale	53
Objectif n°4.....	53
II – METHODE	56
I - Protocole général de la cohorte Constances	56
II - Données disponibles	58
A - Variables issues des questionnaires Constances	58
B - Données du SNDS.....	59
C - Population d'étude	60
D - Principales variables explicatives ou d'ajustement	60
III- Résultats	64
I - Description de la population d'étude	64
II- Axe n°1 : cardio-vasculaire	71
Objectif n°1.....	71
Objectif n° 2.....	84
II - Axe n°2 : procédures de soins de suivi et dépistage des complications	96
Objectif n°3.....	96
III - Axe n°3 : soins de prévention vaccinale	104
Objectif n°4.....	104
IV - DISCUSSION GENERALE	121
V - Conclusion	131

LISTES DES TABLEAUX

<i>Tableau I.1. Taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement en 2021 selon la région et le sexe.</i>	<i>21</i>
<i>Tableau I.2. Risque relatif de mortalité chez les femmes et les hommes diabétiques</i>	<i>30</i>
<i>Tableau III.0.1. CES d'inclusion des individus diabétiques de type 2</i>	<i>66</i>
<i>Tableau III.0.2. Caractéristiques socio-démographiques de la population des diabétiques de type 2</i>	<i>67</i>
<i>Tableau III.0.3. Données de santé générale (hors diabète) et ALD à l'inclusion</i>	<i>68</i>
<i>Tableau III.0.4. Données cliniques recueillies à l'inclusion.....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau III.0.6. Principaux traitements pharmacologiques.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau III.0.7. Parcours de soins des individus diabétiques en médecine générale.....</i>	<i>70</i>
<i>Table III.1.0. Description des catégories de statines selon leurs puissances.</i>	<i>78</i>
<i>Tableau III 1.1. Caractéristiques socio-démographiques et médicales des individus diabétiques. ...</i>	<i>80</i>
<i>Tableau III.1.2. Taux de LDL-C (g/l) selon le traitement hypolipémiant et le sexe.</i>	<i>81</i>
<i>Tableau III.1.3. Taux de LDL-C (g/l) selon le traitement hypolipémiant et le sexe chez les individus à très haut risque cardio-vasculaires.....</i>	<i>82</i>
<i>Tableau III.1.4. Taux de LDL-C (g/l) selon le traitement hypolipémiant et le sexe chez les individus à haut risque cardio-vasculaires.</i>	<i>83</i>
<i>Tableau III.2.1. Caractéristiques de la population de diabétiques hypertendus.....</i>	<i>91</i>
<i>Table III.2.2. Répartition des traitements antihypertenseurs parmi les diabétiques hypertendus.</i>	<i>92</i>
<i>Tableau III.2.3. Facteurs associés à la délivrance d'un inhibiteur du SRA (analyse multivariée imputée).....</i>	<i>93</i>
<i>Tableau III.2.4. Facteurs associés à la délivrance d'un inhibiteur du SRA. Analyses multivariées imputées stratifiées sur le nombre de classes de traitements antihypertenseurs.</i>	<i>94</i>
<i>Tableau III.2.5. Délivrance d'un inhibiteur du SRA en fonction du sexe et de la présence d'une coronaropathie.....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau III.2.6. Répartitions des traitements antihypertenseurs chez les coronariens hypertendus (n=352).....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau III.3.1 Examens biologiques de suivi du diabète.</i>	<i>101</i>
<i>Tableau III.3.2. Consultations en cardiologie, ophtalmologie et néphrologie.</i>	<i>101</i>

<i>Tableau III.3.3. Facteurs associés à la réalisation des examens de suivi biologique l'année avant l'inclusion. Analyses multivariées non imputées.</i>	<i>102</i>
<i>Tableau III.3.4. Facteurs associés à la réalisation d'une consultation de cardiologie et d'ophtalmologie dans les deux années précédant l'inclusion. Analyses multivariées non imputées.</i>	<i>103</i>
<i>Table III.4.1. Caractéristiques des individus diabétiques (tous âges, <65ans, >=65 ans) et de la population non diabétique de 65 ans et plus à l'inclusion.....</i>	<i>117</i>
<i>Table III.4.2. Couverture vaccinale par année et selon l'âge (après suppression des années sans diabète).....</i>	<i>118</i>
<i>Tableau III.4.3. Analyses multivariées dans la population de diabétiques (a) tous âges (b) stratifiées sur l'âge (<65 ans ou >=65 ans), après exclusion des individus vaccinés dès la première année du diabète.</i>	<i>119</i>
<i>Tableau III.4.4. Facteurs associés à l'entrée dans la vaccination antigrippale dans (1} la population non diabétique de 65 et plus (2) diabétiques tous âges, (3) diabétiques de moins de 65 ans (4) diabétiques de 65 ans et plus. Analyses multivariées après imputations multiples.....</i>	<i>120</i>
<i>Tableau IV.1. Principales caractéristiques de la population de diabétiques de Constances, d'ENTRED 2019 et du SNDS 2021</i>	<i>126</i>

LISTE DES FIGURES

<i>Fig I.1. Prévalence du diabète dans le monde en 2021 standardisée sur l'âge (20-79 ans) (selon IDF Diabetes Atlas 10ème édition, 2021)</i>	<i>20</i>
<i>Figure I.2. Evolution du taux brut de prévalence du diabète de type 2 en France, période 2010-2020.</i>	<i>20</i>
<i>Figure I.3. Répartition selon l'âge et le sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2016 (selon Santé Publique France)</i>	<i>22</i>
<i>Figure I.4. Evolution des complications du diabète aux Etats-Unis entre 1990 et 2010 selon Edward W. Gregg. Cahnges in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990-2010, NEJM 2014 (20)</i>	<i>25</i>
<i>Figure I.5. Hospitalisations pour complications du diabète en France entre 2010 et 2021 (Santé Publique France)</i>	<i>26</i>
<i>Figure I.6. Risque relatif de mortalité totale femmes/hommes diabétiques (HRR), selon Xu Guodong (28).....</i>	<i>30</i>
<i>Figure I.7. Risque relatif femmes/hommes diabétiques (HRR) de mortalité par IDM, selon Xu Guodong (28)</i>	<i>32</i>
<i>Figure I.8. Réalisation des dosages de l'HbA1c selon le sexe selon Marit de Jong (1).....</i>	<i>40</i>
<i>Figure I.9. Réalisation des dosages du bilan lipidique selon le sexe selon Marit de Jong (1).....</i>	<i>41</i>
<i>Figure I.10. Réalisation des examens biologiques de dépistage des complications rénales selon le sexe selon Marit de Jong (1).....</i>	<i>42</i>
<i>Figure II.1. Répartition des inclusions dans la cohorte Constances selon l'année.</i>	<i>57</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	American Diabetes Association (Société Américaine du Diabète)
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ALD	Affection Longue Durée
ARA2	Antagoniste des récepteurs au système rénine angiotensine 2
CASD	Centre d'Acces Securise aux Donnees
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CES	Centre d'Examen de Sante (de la CPAM)
CNAV	Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSP	Catégorie socio-professionnelle
CMU	Couverture Médicale Universelle
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Électrocardiogramme
ENTRED	Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques
ESC	European society of cardiologie (société Européenne de cardiologie)
EASD	European Association Society of Diabetology (société Européenne de diabétologie)
GLP1	Glucagon Like Peptide 1
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glycosylée
LDL-C	Lipoprotéine à basse densité (Low density lipid)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de Medicalisation des Systemes d'Information des hôpitaux
SGLT2	Co-transporteur sodium-glucose de type 2
SMR	Taux Standardisé de Mortalité
SNDS	Système National des Données de Santé
SRA	Système Rénine Angiotensine
PA	Pression artérielle
PCSK9	Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9
RGSS	Régime Général de Sécurité Sociale

I - INTRODUCTION

Dans un premier temps, nous allons parcourir quelques rappels sur le diabète et les recommandations de bonnes pratiques associées. Dans un second temps, nous aborderons l'épidémiologie descriptive du diabète et de ses principales complications. Dans une troisième partie, nous traiterons spécifiquement des différences liées au sexe dans le diabète. Enfin, nous exposerons notre problématique et les objectifs de ce travail de thèse.

I - Généralités

A - Rappel sur le diabète

A1- Définition et rappels physiopathologiques

Définition et classification des diabètes

En France, le diabète est défini par une élévation de la glycémie veineuse à jeun au-dessus de 1,26 g/l à deux reprises ou une glycémie supérieure à 2,0g/l. Il existe plusieurs types de diabètes dont la classification est la suivante (1):

1. Le diabète de type 2 (90% des diabètes), survenant le plus souvent à l'âge adulte, lié à une perte progressive (non auto-immune) de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques, dans un contexte de surpoids et sédentarité.
2. Le diabète de type 1 (5 %), survenant le plus souvent chez l'enfant et le jeune adulte, dû à la destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques, entraînant une carence absolue en insuline.
3. Les diabètes spécifiques (5%) dus à d'autres causes, par exemple les syndromes monogéniques (diabète néonatal, MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth)), les maladies du pancréas exocrine, le diabète induit par des médicaments comme lors de l'utilisation de glucocorticoïdes.
4. Le diabète gestationnel, diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse (et qui n'existait pas avant la grossesse).

La suite de la thèse portera exclusivement sur le diabète de type 2 qui sera dénommé « diabète » dans la suite du manuscrit pour souci de concision.

Physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 est basée sur deux mécanismes majeurs : l'altération des capacités d'insulinosecretion et l'insulinorésistance. L'altération des capacités d'insulinosecretion est plutôt de déterminisme génétique, mais auto-aggravé par l'hyperglycémie elle-même (glucotoxicité). L'insulinorésistance est définie comme une réponse diminuée à l'insuline exogène et est favorisée par des facteurs principalement liés au mode de vie comme la sédentarité, l'obésité androïde, l'alimentation excessive et la mauvaise qualité nutritionnelle. La présence d'une inflammation chronique de bas grade est aujourd'hui considérée comme une autre composante de la physiopathologie du diabète de type 2. Elle est caractérisée par l'infiltration de cellules inflammatoires dans plusieurs tissus, en particulier le tissu adipeux. Les cytokines inflammatoires sécrétées par les macrophages et autres cellules inflammatoires et les adipokines sécrétées par les adipocytes sont des médiateurs des désordres métaboliques, y compris à distance, et pourraient participer aux défauts de sécrétion d'insuline. L'insulinopénie tend à s'aggraver avec le temps, pouvant justifier le recours à un traitement par insuline (diabète insulinorequérant).

Signes cliniques

Les signes cliniques du diabète de type 2 sont principalement secondaires à l'hyperglycémie. Cependant, le diabète de type 2 passe souvent inaperçu car l'hyperglycémie se développe progressivement et peut rester longtemps asymptomatique : la glucosurie responsable de la polyurie et de la polydipsie ne survient que lorsque la glycémie dépasse le seuil de réabsorption rénale, de l'ordre de 1,80 g/l. En l'absence de dépistage, l'absence de signe clinique peut entraîner un retard diagnostique avec un risque de complications présentes d'emblée au moment du diagnostic.

Facteurs de risque cardio-vasculaires

Le diabète est l'un des cinq principaux facteurs de risque cardio-vasculaires partiellement modifiables avec l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabac et l'obésité (2). En l'absence d'une prise en charge adaptée, ces facteurs de risque cardio-vasculaires vont aboutir par le biais de différents mécanismes physiopathologiques (développement de l'athérome) à des complications touchant différents organes essentiels (cœur, cerveau, rein, yeux).

Complications du diabète

Après plusieurs années d'hyperglycémie, parfois associée à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires, vont survenir différentes complications faisant toute la gravité du diabète.

On distingue classiquement les complications macro-vasculaires et les complications micro-vasculaires. Parmi les complications macro-vasculaires, on retrouve l'infarctus du myocarde (IDM) ou cardiopathie ischémique, l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) ou artérite. Parmi les complications micro-vasculaires, il y a les atteintes oculaires dont la plus fréquente est la rétinopathie diabétique pouvant aboutir à la cécité (1^{ère} cause de cécité avant 65 ans en France), les atteintes neurologiques (neuropathie) périphériques et du système nerveux autonome, la néphropathie diabétique dont un des premiers signes est la micro-albuminurie, pouvant aboutir à une insuffisance rénale terminale (1^{ère} cause de dialyse en France). Le mal perforant plantaire est la conséquence des atteintes vasculaires et neurologiques (1^{ère} cause d'amputation non traumatique en France).

A2 - Traitements du diabète

Recommandations de bonnes pratiques

Afin de guider les professionnels de santé dans les soins qu'ils dispensent aux personnes diabétiques il existe des recommandations de bonnes pratiques émises :

- pour la France par la Haute Autorité de Santé (HAS) et les sociétés savantes comme la Société Française de Diabétologie (SFD). La dernière recommandation de bonnes pratiques de la HAS date de 2013 (3). Le guide du parcours de soins des patients diabétiques de type 2 de la HAS émis en 2014 aborde les examens de suivi recommandés pour les personnes diabétiques (4).
- pour l'Europe par *l'European Association Society of Diabetology* (EASD) et *l'European Society of Cardiology* (ESC). La dernière recommandation de l'ESC a été mise à jour en août 2023 (5) et porte sur les maladies cardio-vasculaires chez les diabétiques. La recommandation précédente datait de 2019 sur la prise en charge globale du diabète (6)

- pour les Etats Unis par l'American Diabetes Association (ADA) qui met a jour tous les ans les recommandations de bonne pratiques concernant la prise en charge des individus diabétiques (7)

Qualité des soins

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la qualité des soins d'un système de santé correspond à un système de santé dans lequel les soins destinés aux individus et aux populations augmentent la probabilité de parvenir à l'état de santé souhaité (8). La qualité des soins peut être définie de bien des manières mais il est admis que les soins délivrés devraient être :

- *efficaces*, c'est-à-dire reposer sur des preuves scientifiques et être dispensés à ceux qui en ont besoin ;
- *sûrs* (sécurité des soins), c'est-à-dire éviter de porter préjudice à ceux qui les reçoivent ;
- *centrés* sur la personne, c'est-à-dire correspondre aux préférences, aux besoins et aux valeurs de chaque individu ;
- *dispensés en temps utile*, c'est-à-dire que les délais d'attente et parfois les retards préjudiciables tant pour les bénéficiaires que pour les prestataires doivent être réduits ;
- *équitable*s, c'est-à-dire que la qualité des soins ne doit varier ni en fonction du genre, de l'origine ethnique, de la situation géographique ni du statut socioéconomique ;
- *intégrés*, c'est-à-dire que l'ensemble de services de santé doivent être disponibles à toutes les étapes de la vie ;
- *efficaces*, c'est-à-dire que les ressources disponibles doivent être exploitées au maximum en évitant le gaspillage.

Indicateur de qualité des soins spécifiques au diabète

Bien qu'il n'existe pas de consensus, la qualité des soins pour le diabète s'évalue classiquement à partir de multiples indicateurs couvrant différents champs de la prise en charge des personnes diabétiques (9). Ces indicateurs devraient évaluer d'une part les procédures de soins et d'autre part les résultats des soins mis en œuvre. Ils devraient également considérer différents aspects des soins encore insuffisamment pris en compte

comme la médecine centrée sur le patient, la décision médicale partagée ou encore l'efficience (10).

Ces recommandations de bonnes pratiques doivent donc reposer sur un niveau de preuve suffisant pour répondre à la définition de la qualité des soins de l'OMS et s'inscrire dans une démarche d'Evidence Based Medicine (EBM) (11) sur laquelle doit reposer la prise en charge de chaque individu : une médecine personnalisée utilisant un processus de décision médicale partagée fondée sur les preuves.

Niveaux de preuves des recommandations (sur les résultats)

Le niveau de preuve en santé dépend de nombreux facteurs dont la méthode employée pour mener la recherche, du critère de jugement et de son mode de recueil. Le critère de jugement le plus « dur » pour évaluer un résultat en santé est la mortalité totale ; ce critère prend en compte à la fois l'effet positif et l'effet négatif de la prise en charge évaluée. Le niveau de preuve inférieur correspond aux critères de mortalité puis de morbidité par groupe de pathologies comme la morbi-mortalité cardio-vasculaire par organes (IDM, AVC). Pour le diabète il existe un critère composite régulièrement employé : le MACE (major adverse cardiovascular events), défini par le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire ischémique (12)

Des critères intermédiaires utilisés comme substitut aux critères de morbi-mortalité sont régulièrement utilisés. Il s'agit principalement du cholestérol total et du LDL-Cholestérol, de la pression artérielle et de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) qui reflète l'équilibre glycémique sur les trois derniers mois. La corrélation entre ces critères intermédiaires et la morbi-mortalité est généralement admise pour l'hypertension artérielle et le cholestérol mais débattue pour l'HbA1c qui peut être considérée comme un critère de substitution des complications micro-vasculaires mais pas des complications macro-vasculaires ni de la mortalité (13).

Classement des niveaux de preuve (level of evidence)

A : données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses

B : données dérivées d'un seul essai clinique randomisé ou de plusieurs grandes études non randomisées

C : accord d'experts, études retrospectives

Principales recommandations européennes de bonnes pratiques de grade A (ESC 2023)

Les dernières recommandations de bonnes pratiques de l'ESC de 2023 pour la prise en charge cardio-vasculaire des diabétiques de type 2 préconisent :

a) Prise en charge non pharmacologique du diabète

- arrêt du tabac (A)
- augmentation de l'activité physique à 150 minutes d'activité modérée ou 75 minutes d'activité intense par semaine (A)
- adoption d'un régime alimentaire méditerranéen ou végétal à forte teneur en graisses insaturées (A)

b) Traitement pharmacologique du diabète

- Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et/ou un analogue du GLP1 (glucagon like peptide 1) sont recommandés chez les diabétiques ayant des antécédents cardio-vasculaires pour réduire la morbidité cardio-vasculaire (A)
- il est recommandé d'atteindre l'objectif cible d'HbA1c <7 % pour réduire les complications macro-vasculaires (A) si l'espérance de vie est élevée et le risque d'hypoglycémie faible.

c) Traitement pharmacologique de la dyslipidémie

- il est recommandé d'atteindre un taux de LDL-C cible :
 - < 100 mg/dL 100mg/dl chez les diabétiques de type 2 à risque cardio-vasculaire modéré (A) (absence de facteur de risque cardio-vasculaire associé et risque score2-diabète inférieur à 10 %)
 - < 70 mg/dl est recommandé chez les diabétiques de type 2 à risque cardio-vasculaire élevé (A) (un facteur de risque cardio-vasculaire associé et un risque score2-diabète entre 10 et 20 %)
 - < 55 mg/dl est recommandé chez les diabétiques de type 2 à risque cardio-vasculaire très élevé (B) (prévention secondaire ou risque score2-diabète supérieur à 20 %)
- l'utilisation d'une statine est recommandée en première intention lorsque le taux de LDL-C est supérieur à l'objectif recommandé (A) ou celle d'un inhibiteur du PCSK9 (protéine convertase subtilisine/kexine de type 9) chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire en cas d'intolérance aux statines ou si l'objectif de LDL-C n'est pas atteint avec une dose maximale tolérée de statine (A)

d) Traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle

- un traitement antihypertenseur est recommandé aux personnes diabétiques lorsque la tension au cabinet est 2:140/90 mmHg.
- il est recommandé de traiter l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques de manière individualisée. L'objectif est de ramener la tension artérielle à 130 mmHg et <130 mmHg si elle est tolérée, mais pas <120 mmHg. Chez les personnes plus âgées (>65 ans), il est recommandé de viser une PAS de 130-139 mmHg (A)
- il est recommandé d'initier le traitement par une association d'un inhibiteur du système rénine angiotensine (SRA) et d'un inhibiteur calcique ou d'un diurétique de type thiazide (A)

Prévention vaccinale

Il est recommandé de réaliser pour tous les diabétiques quel que soit leur âge :

- une vaccination antigrippale annuelle
- une vaccination contre les infections à pneumocoques

A3 - Examens de suivi des individus diabétiques

Un des objectifs de la Loi de Santé publique de 2004 était qu'en 2008, 80 % des personnes diabétiques bénéficient des examens recommandés pour le suivi du diabète. Les recommandations pour les examens de suivi sont précisées dans le guide du parcours de soins du diabète de type 2 publié en 2014 par la Haute autorité de santé (4)

Examens de suivi et dépistage recommandés

Il est recommandé pour tous les diabétiques de réaliser les examens suivant à la fréquence indiquée :

- *Actes de biologie*
- au moins deux HbA1c par an
- au moins un dosage annuel d'Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL)
- au moins un dosage annuel de la créatininémie
- au moins un dosage annuel du rapport microalbuminurie/créatininurie

- *Dépistage des complications macro-vasculaires*

- un électrocardiogramme (ECG) annuel et/ou une consultation en cardiologie, les examens complémentaires (épreuves d'effort, doppler) étant ensuite à la demande du cardiologue selon la situation du patient

- la palpation des pouls distaux et la mesure de l'Index de Pression Systolique une fois par an

- *Dépistage des complications micro-vasculaires*

-une retinographie, un fond d'œil ou une consultation chez l'ophtalmologue tous les deux ans ou une fois par an en cas d'insulinothérapie ou de déséquilibre du diabète et plus en cas de complications

- l'examen des pieds une fois par an

B - Epidémiologie descriptive du diabète

Note : les intervalles de confiance à 95% sont présentés entre crochets..

B1 - Epidémiologie a l'échelle mondiale et Européenne (<https://diabetesatlas.org>)

En 1980, l'Organisation mondiale de la santé estimait que 108 millions de personnes vivaient dans le monde avec un diabète. En presque 40 ans, ce chiffre a été multiplié par quatre. En effet, parmi les adultes âgés de 18 à 99 ans, le nombre de personnes vivant avec un diabète est estimé actuellement à 451 [67-585] millions, soit 8,4 % [7,0%-11,2 %] de la population mondiale (14). En 2045, pour ce même groupe d'âge, on estime que 693 [522-903] millions de personnes vivront avec un diabète, soit 9,9 % [7,5%-12,9 %] de la population mondiale (figure I.1).

Des différences dans la prévalence du diabète ont été constatées en fonction des régions géographiques, du sexe, de l'âge et du niveau de revenu.

Répartition géographique

En Europe en 2021, on estime à 61,4 [47,5-69,9] millions le nombre de personnes vivant avec un diabète, soit une personne sur 11 pour la tranche d'âge 20-79 ans. La prévalence standardisée sur l'âge était de 7,0 % [5,5%-8,1%].

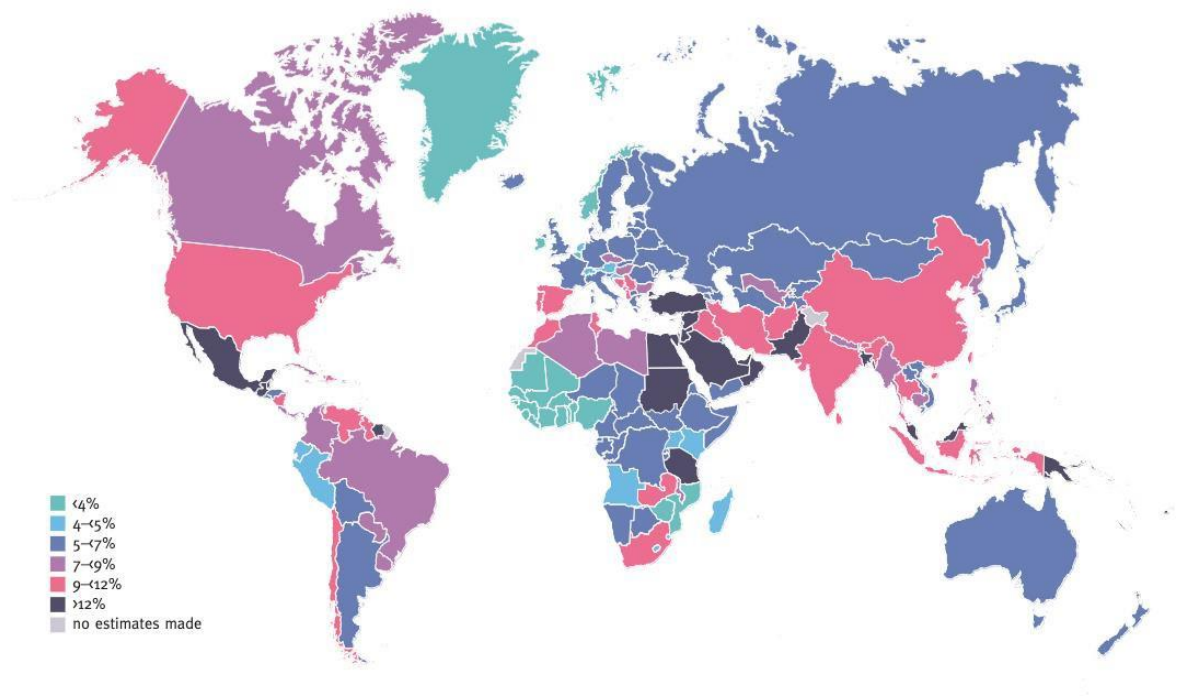


Fig I.1. Prévalence du diabète dans le monde en 2021 standardisée sur l'âge (20-79 ans) (selon IDF Diabetes Atlas 10ème édition, 2021)

Répartition selon le sexe et l'âge

A l'échelle mondiale, la prévalence du diabète chez les femmes (20-70 ans) en 2021 a été estimée à 10,2 %, plus faible que chez les hommes (10,8 %). Il y avait environ 17,7 millions d'hommes vivant avec le diabète (sexe ratio = 1,05). Pour les hommes, la prévalence du diabète atteint son maximum à l'âge de 65-69 ans, tandis que pour les femmes, elle l'atteint à l'âge de 76-79 ans.

B2 - Epidémiologie du diabète en France ¹

En France, en 2021, la prévalence standardisée du diabète tous types était de 5,16 % (4,20 % pour les femmes et à 6,29 % pour les hommes (figure I.2)), soit 3,6 millions de personnes traitées pharmacologiquement.

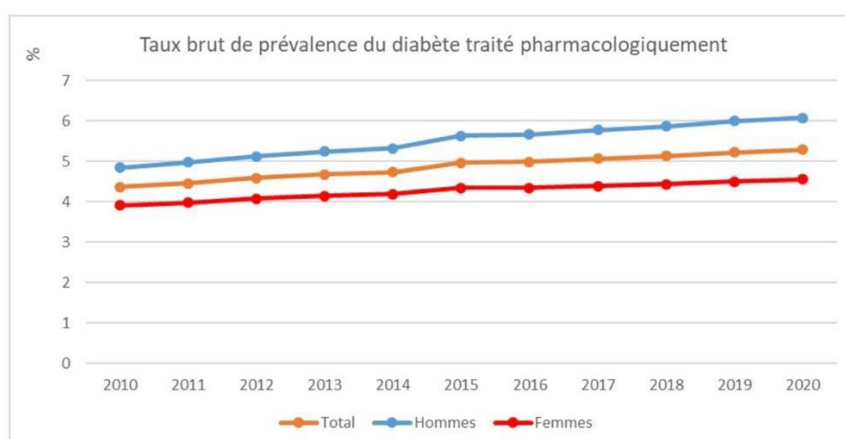


Figure I.2. Evolution du taux brut de prévalence du diabète de type 2 en France, période 2010-2020.

Sur la période 2010-2017, chez les plus de 45 ans la fréquence du diabète de type 2 traité par médicaments a augmenté de +0,9%/an chez les hommes et de +0,4%/an chez les femmes, tandis que l'incidence, ou le nombre de nouveaux cas par an, diminuait : -2,6% chez les hommes et -3,9% chez les femmes de 2012 à 2017. Cette dynamique était observée quelle que soit la tranche d'âge chez les plus de 45 ans. Ce résultat témoigne possiblement des effets bénéfiques de la prévention réalisée autour de la pathologie diabétique (15).

¹ Les données épidémiologiques françaises en rapport avec le diabète sont disponibles sur le site GEODES de Santé Publique France, données géolocalisées.

Répartition géographique

Il existe de fortes disparités territoriales de répartition du diabète (tableau I.1). Les taux de prévalence les plus élevés sont observés dans les départements d'outre-mer. À structure d'âge identique, la prévalence est deux fois plus élevée à la Réunion que sur l'ensemble du territoire. Elle est 1,8 fois plus élevée en Guadeloupe et 1,5 fois plus élevée en Guyane et à la Martinique. En métropole, on observe les taux de prévalence les plus élevés en Seine-Saint-Denis, avec un taux 1,5 fois plus élevé que sur l'ensemble du territoire, et un taux près de 1,3 fois plus élevé dans le Val-d'Oise, le Pas-de-Calais, l'Aisne, le Nord et les Ardennes. Les départements bretons enregistrent les taux de prévalence les plus faibles : l'Ille-et-Vilaine (0,6 fois moins élevé), le Finistère, les Côtes-d'Armor, le Morbihan, la Mayenne et la Loire-Atlantique (0,7 fois moins élevé).

Régions	Hommes et Femmes	Hommes	Femmes
Guadeloupe	9,11	8,75	9,38
Martinique	7,91	7,71	8,08
Guyane	7,56	6,73	8,33
Réunion	9,84	9,81	9,84
Île-de-France	5,58	6,86	4,53
Centre-Val de Loire	5,31	6,45	4,33
Bourgogne et Franche-Comté	5,21	6,32	4,25
Normandie	5,03	6,2	4,04
Hauts-de-France	6,31	7,51	5,3
Grand Est	5,67	6,83	4,68
Pays de la Loire	4,19	5,26	3,29
Bretagne	3,49	4,42	2,68
Nouvelle Aquitaine	4,62	5,82	3,59
Occitanie	4,65	5,84	3,64
Auvergne et Rhône-Alpes	4,75	5,85	3,81
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5,04	6,33	3,98
Corse	4,56	5,57	3,67

Tableau I.1. Taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement en 2021 selon la région et le sexe.

Répartition selon le sexe

En 2021 la prévalence du diabète était supérieure chez les hommes avec 2 millions d'hommes atteints pour 1,6 million de femmes, soit un ratio H/F de 1,25. Un homme sur 5 âgé de 70 à 85 ans et une femme sur 7 âgée de 75 à 85 ans sont traités pharmacologiquement pour un diabète.

Repartition selon l'age

La fréquence du diabète augmente avec l'âge. La prévalence maximale du diabète chez les hommes est observée dans la tranche d'âge 70-74 ans alors qu'elle est maximale dans la tranche d'âge 75-80 ans chez les femmes (figure I.3).

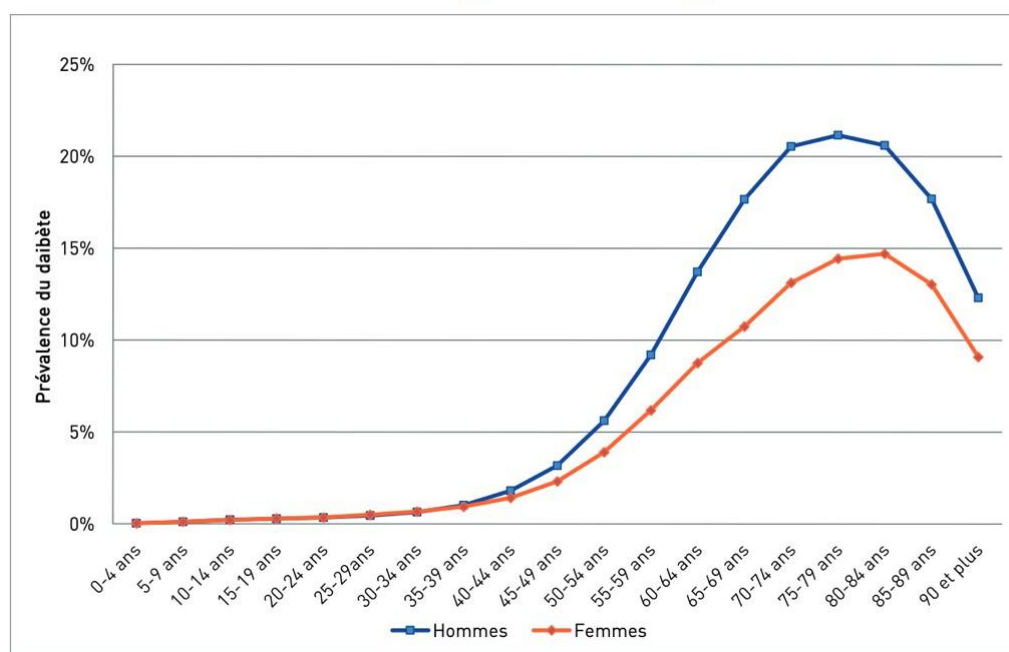


Figure I.3. Répartition selon l'âge et le sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2016 (selon Santé Publique France)

Disparités économiques

Le diabète est plus fréquent chez les personnes les plus défavorisées. Parmi les personnes âgées de moins de 60 ans, à structure d'âge identique, la prévalence du diabète traité était deux fois plus élevée chez les personnes bénéficiant de la couverture maladie universelle (CMU) que chez celles n'en bénéficiant pas (3,4 % versus 1,6 %) (16). Il a aussi été montré que la prévalence du diabète traité pharmacologiquement augmentait en fonction d'un indice territorial de désavantage social. La prévalence du diabète traité pharmacologiquement était 1,4 fois plus élevée chez les hommes résidant dans les

communes métropolitaines les plus défavorisées que chez ceux résidant dans les communes métropolitaines les plus favorisées. Ce ratio était de 1,7 pour les femmes (16)

Synthèse

- Il existe de fortes disparités dans la prévalence du diabète de de type 2 entre les différentes régions du monde et entre les régions à l'échelle nationale, laissant supposer un lien avec le morphotype et le mode de vie. Cet élément est à considérer lors de la prise en compte des études sur le plan international.
- Le diabète de type 2 est plus fréquent chez les hommes et survient plus tardivement chez les femmes. En France, le sexe ratio du diabète (tous types) hommes/femmes est de 1,25
- En France, il existe de fortes disparités socio-économiques dans la prévalence du diabète de type 2

II- Complications du diabète

A - Mortalité

Données mondiales

Selon l'OMS en 2019, la première cause de mortalité dans le monde est l'infarctus du myocarde, l'AVC arrive en 2^{ème} position et le diabète en 10^{ème} position. Environ 5,0 millions [4,0-6,4] de décès étaient attribuables au diabète chez les personnes âgées de 20 à 99 ans soit 9,9 % de la mortalité mondiale toutes causes confondues (17).

Données françaises

En 2009, parmi les certificats de décès de personnes résidant en France, 34 599 mentionnaient un diabète parmi les causes multiples de décès (6,3 %) et 11 675 identifiaient le diabète comme la cause initiale du décès (2,1 %). Le suivi sur la période 2002-2011 de 8437 personnes diabétiques incluses dans la cohorte Entred 2001 a permis d'étudier la surmortalité à 10 ans, totale et par causes. L'âge médian au décès était de 77 ans pour les hommes et de 82 ans pour les femmes. Les principales causes de décès chez les diabétiques étaient les maladies cardiovasculaires (30 %) et les cancers (26 %) (18).

B - Morbidité

Incidence des principales complications du diabète en France

En 2016, en France, plus de 8 100 diabétiques ont été hospitalisés pour un IDM transmural, plus de 19 800 pour un AVC, plus de 26 700 pour une plaie du pied, plus de 8 400 pour une amputation de membre inférieur et plus de 4 400 ont été mis sous dialyse ou ont eu une greffe rénale. En 2016, l'âge moyen des personnes hospitalisées pour chacune de ces complications était de plus de 69 ans (69,5 ans pour les IDM transmuraux, 75,0 ans pour les AVC, 72,6 ans pour les plaies du pied, 71,3 pour les amputations de membre inférieur et 69,9 ans pour les mises sous dialyse ou greffes rénales) (16)

Taux d'incidence des complications chez les diabétiques en 2021 (Observatoire GEODE)

En 2021, les taux d'incidence des hospitalisations pour complications chez les diabétiques étaient de :

- 490/100 000 pour les AVC

- 243/100 000 pour les IDM transmuraux
- 136/100 000 pour l'insuffisance rénale chronique terminale
- 228/100 000 pour les amputations du membre inférieur
- 779/100 000 pour les hospitalisations pour plaie du pied diabétique

Evolution des principales complications chez les diabétiques comparés aux non diabétiques

Aux États-Unis, ces 30 dernières années, entre 1990 et 2010, l'incidence des complications liées au diabète a diminué de manière très importante chez les personnes diabétiques comparativement à l'incidence de ces memes pathologies chez les personnes non diabétiques, témoignant de l'amélioration du dépistage et de la prise en charge des personnes diabétiques ces dernières décennies(13,19,20). Toutefois l'incidence de ces pathologies chez les diabétiques reste supérieure à celle de la population générale (figure I.4).

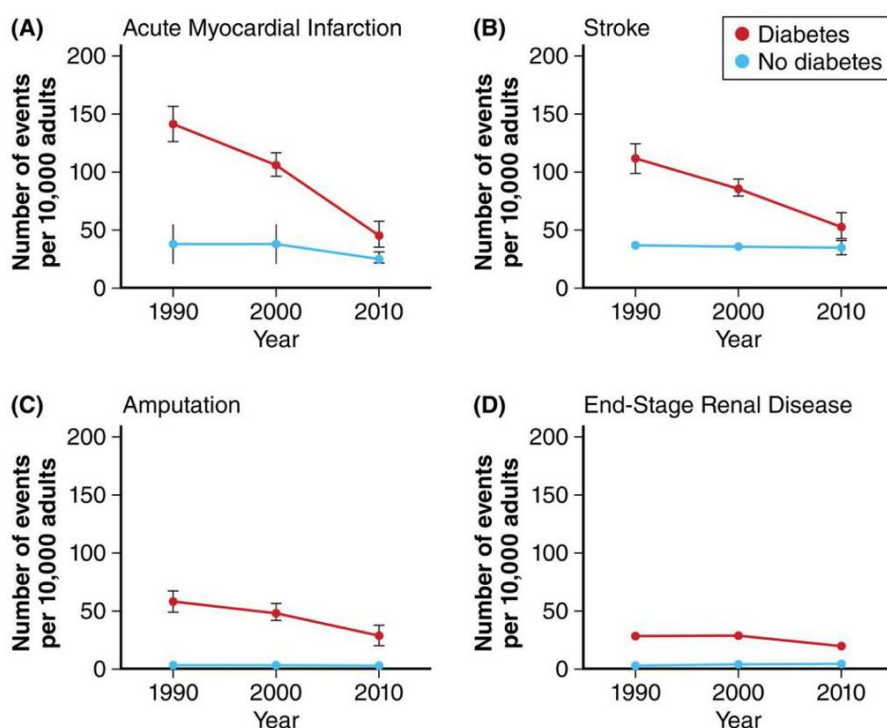


Figure I.4. Evolution des complications du diabète aux États-Unis entre 1990 et 2010 selon Edward W. Gregg. Cahngnes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990-2010, NEJM 2014 (19)

En France, la fréquence des hospitalisations pour ces complications est restée relativement stable depuis 2010, à l'exception de celle des AVC, qui a continué de progresser, et surtout de celle des plaies du pied (figure I.4). La progression des hospitalisations pour AVC pourrait être le reflet d'une amélioration de leur prise en charge, fruit des campagnes d'informations à destination du grand public sur les signes évocateurs d'AVC afin d'agir rapidement, ainsi qu'au large développement des unités neuro-vasculaires ces 15 dernières années. L'augmentation des hospitalisations pour plaie du pied peut refléter l'amélioration des soins pour cette complication qui nécessite souvent une prise en charge hospitalière initiale avec le développement des consultations pour pied diabétique.

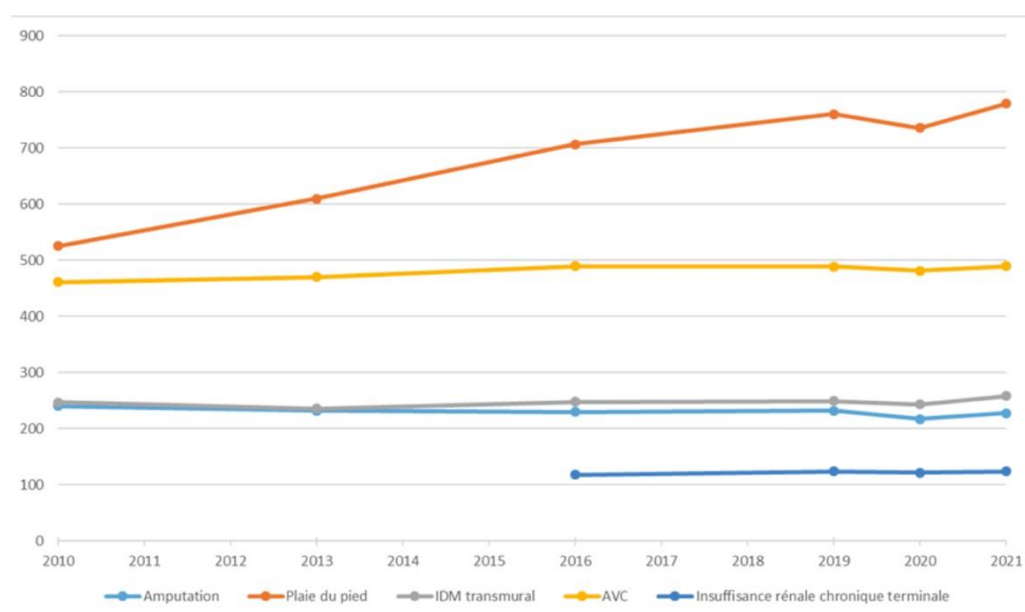


Figure I.5. Hospitalisations pour complications du diabète en France entre 2010 et 2021 (Santé Publique France)

Complications selon le statut social

Concernant les complications, parmi les personnes diabétiques âgées de moins de 60 ans, les personnes bénéficiant de la CMU étaient beaucoup plus fréquemment hospitalisées pour des complications liées au diabète que les non bénéficiaires de la CMU. Les taux d'hospitalisation étaient 1,4 fois plus élevés pour l'IDM transmurale, 1,6 fois plus élevés pour

l'AVC, la dialyse ou la greffe rénale, 1,7 fois plus élevée pour l'amputation du membre inférieur et 1,4 fois plus élevée pour plaie du pied (16).

De même, les taux standardisés d'incidence des hospitalisations étaient plus élevés chez les personnes résidant dans les communes les plus défavorisées : 1,3 fois plus élevé pour le taux d'incidence de la mise sous dialyse ou de la greffe rénale et 1,4 fois plus élevé pour celui des plaies du pied et des amputations du membre inférieur. Ce rapport était moins élevé pour le taux d'incidence des hospitalisations pour AVC (1,1), et le taux d'incidence des hospitalisations pour IDM transmural était stable en fonction du niveau de désavantage social

C - Complications liées à la grippe

Chaque année dans le monde, on estime à plusieurs dizaines de millions le nombre de cas de grippe, dont 5 millions de cas graves nécessitant une hospitalisation et entre 150 000 à 600 000 le nombre de décès selon les années (21,22). Selon l'OMS la vaccination antigrippale est le meilleur moyen de lutter contre la grippe. L'efficacité vaccinale contre l'infection grippale a été démontrée dans des essais cliniques randomisés chez des sujets sains de moins de 65 ans (23). Des études épidémiologiques suggèrent que la vaccination antigrippale réduit le risque de mortalité toutes causes chez les plus de 65 ans (24) (25) et les moins de 65 ans (26). Alors que le diabète augmente de 4 à 9 le risque d'hospitalisation en cas d'infection grippale (27,28), il a été montré que la vaccination antigrippale réduisait le risque d'hospitalisation toutes causes (29), y compris chez les moins de 65 ans (30) (31).

La vaccination antigrippale est recommandée tous les ans avec un vaccin adapté à la souche circulante chez tous les individus diabétiques indépendamment de leurs âges (32) (33) (34). L'objectif de couverture vaccinale antigrippale est de 75 % dans les groupes à risque (âge > 65 ans, certaines pathologies chroniques, grossesse, obésité) (21). Dans les pays où le vaccin est facilement accessible, la couverture vaccinale reste cependant largement inférieure à l'objectif fixé par l'OMS, proche de 60 % chez les plus de 65 ans et de 35 % chez les personnes de moins de 65 ans ayant une maladie chronique (35). En France, malgré la gratuité de la vaccination antigrippale chez les personnes à risque et le courrier d'invitation de la Sécurité sociale reçu tous les ans à domicile, une étude réalisée entre 2008 et 2011 chez des individus diabétiques montre une couverture vaccinale allant de 32 % à

34 % pour le groupe d'âge 18-64 ans et de 61,1 % à 69,5 % dans le groupe d'âge > 65 ans (36).

Chez les sujets de plus de 65 ans, il plafonne entre 60 % et 70 % (37) Le diabète augmente les risques de pneumonie et de grippe sur les certificats de décès des personnes âgées de 25 à 64 ans (OR = 4,0 [2,3-7,7])(38). Les études s'intéressant plus spécifiquement aux patients de moins de 65 ans retrouvent également un risque accru de complications en cas d'infection grippale (39). L'impact du déséquilibre glycémique sur la gravité de la grippe est également démontré. Ainsi, dans une étude prospective sur plus de 19 000 personnes vivant avec un diabète, le contrôle sous-optimal des taux de glucose double presque doublé le risque de mortalité lié à l'infection par le virus de la grippe, et ce indépendamment de l'âge (40).

III - Différences liées au sexe chez les personnes diabétiques de type 2

A - Morbi-mortalité

Rappel sur le risque relatif (RR) de morbidité et mortalité

Le Risque Relatif (RR) d'un événement est le rapport entre la probabilité de l'événement chez les exposés et sa probabilité chez les non exposés. Le Hazard Ratio (HR) est presque équivalent au RR mais avec la prise en compte du temps.

Le risque relatif entre les sexes (RRR) correspond au ratio du RR des femmes diabétiques comparé au RR des hommes diabétiques. Il en est de même pour le HR entre les sexes (HRR).

Le RR peut concerner la mortalité toutes causes, la mortalité spécifique à un groupe de pathologies (cardio-vasculaires) ou la mortalité liée à une pathologie en particulier (IDM). Le RR peut également concerner la morbidité, c'est-à-dire la survenue d'un état morbide autrement dit d'une pathologie comme l'AVC sans nécessairement entraîner le décès.

Place du diabète dans la morbi-mortalité liée aux principaux facteurs de risques cardio-vasculaires modifiables

Une méta-analyse publiée dans le Lancet en août 2023, réalisée à l'échelle mondiale à partir de données individuelles a montré que 22,2 % [16,8 à 27,5] et 19,1 % [14,6 à 23,6] des décès toutes causes, chez les femmes et les hommes respectivement, pouvaient être imputables à cinq facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables que sont le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie et l'obésité (2). Cette étude a également montré que 57,2 % [52,4 à 62,1] et 52,6 % [49,0 à 56,1] des cas de maladies cardiovasculaires incidents chez les femmes et les hommes respectivement, sont imputables à ces cinq facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables.

Mortalité totale

Les personnes diabétiques ont un risque relatif (RR) de décès toutes causes 1,5 à 2 fois plus élevé que des personnes non diabétiques du même âge et du même sexe (41-43). Des études ont montré que les femmes diabétiques avaient un RR de décès toutes causes supérieur au RR des hommes diabétiques (RRR entre 1,13 et 1,17), bien qu'il existe une

hétérogénéité significative dans les méta-analyses présentées ne permettant pas de conclure formellement (41-43).

Méta-analyses	Mortalité globale (D vs non D)	Mortalité F (D vs non D)	Mortalité H (D vs non D)	F versus H
Prospective Studies Collaboration (41)	RR 1,69 [1,64-1,74]*	RR 2,00 [1,90-2,11]*	RR 1,59 [1,54-1,65]*	-
Xu Guodong (43)	-	HR 2,33 [2,20-2,69]	HR 1,91 [1,72-2,12]	HRs 1,17 [1,12-1,23]*
Yafeng Wang (44)	1,83 [1,76-1,91]*	1,93 [1,80-2,06]*	RR 1,74 [1,66-1,82]*	RRR 1,13 [1,07-1,19]*

D vs non D : diabétique versus non diabétique. * hétérogénéité significative (p<0,05%) en méta-analyse

Tableau I.2. Risque relatif de mortalité chez les femmes et les hommes diabétiques

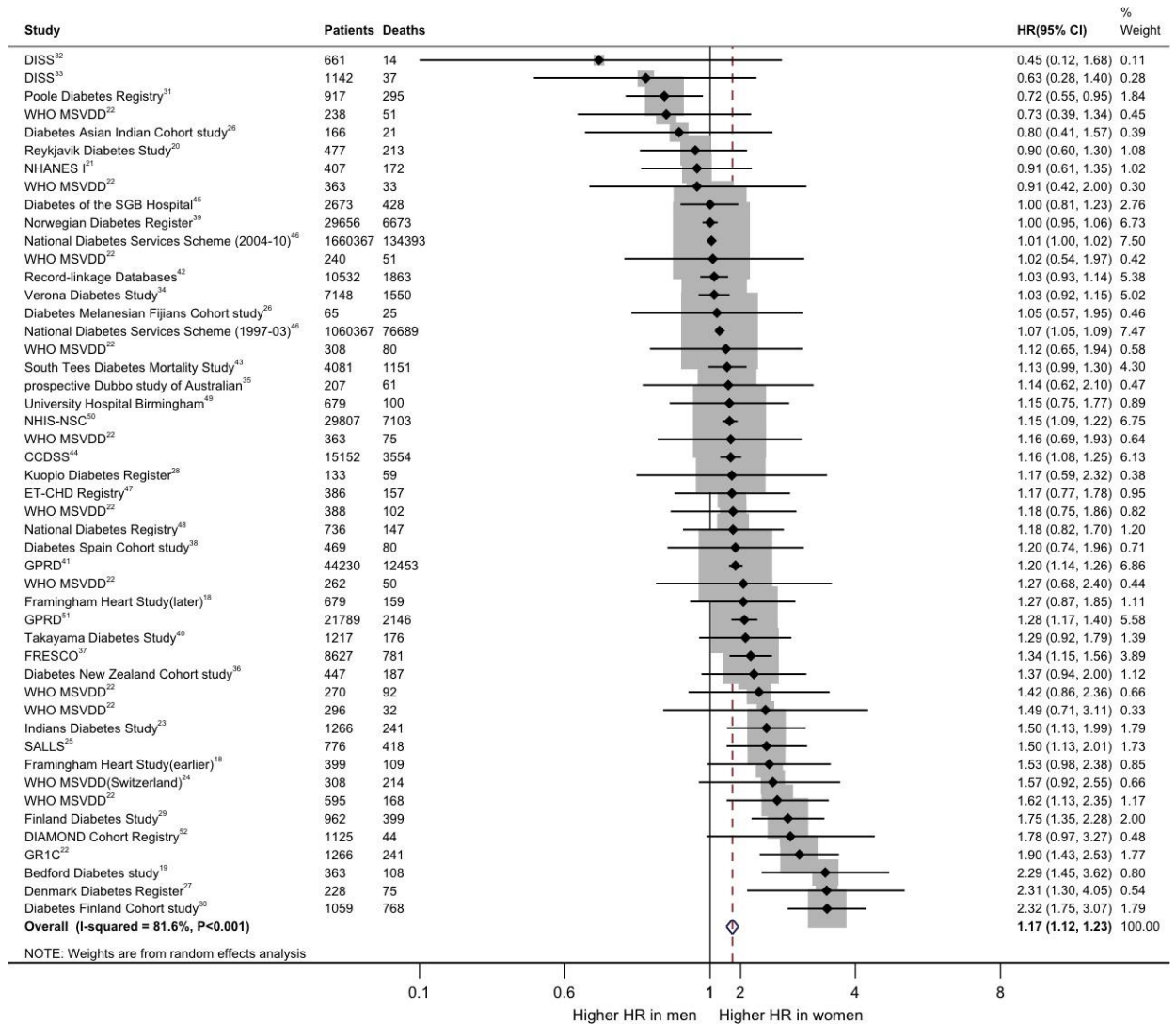


Figure I.6. Risque relatif de mortalité totale femmes/hommes diabétiques (HRR), selon Xu Guodong (43)

En France, la surmortalité totale des personnes diabétiques par rapport à la population générale était estimée pour les hommes à 1,55 [1,48 - 1,63] et pour les femmes à 1,63 [1,54-1,72] (18)

Mortalité cardio-vasculaire

Il a été montré que les personnes diabétiques de type 2 avaient un risque de mortalité cardio-vasculaire supérieur à la population générale d'un facteur 2 (RR=2,3 [2,18-2,44]). Ce risque était différent chez les femmes et les hommes diabétiques, multiplié par 3 chez les femmes (RR=3,0 [2,71-3,33]) et par 2 chez les hommes (RR=2,10 [1,97-2,24]) (45).

Une autre méta-analyse a montré un RR de mortalité cardio-vasculaire de 2,10 [1,97-2,25]. Le RR de mortalité cardio-vasculaire était de 2,42 [2,10-2,78] chez les femmes diabétiques et de 1,86 [1,70-2,03] chez les hommes. Le RRR femmes/hommes de mortalité cardiovasculaire était de 1,30 [1,13-1,49], mais avec une hétérogénéité entre les études ($p < 0,001$) ne permettant pas de conclure formellement (42).

En France, le taux standardisé de mortalité (SMR) des individus diabétiques par rapport à la population générale par maladie cardio-vasculaire était de 1,65 [1,54-1,76], soit pour les hommes de 1,64 [1,50-1,79] et pour les femmes de 1,66 [1,50-1,83] (18).

Mortalité par cardiopathie ischémique

Selon une méta-analyse publiée en 2018, le RR de mortalité par accident coronaire chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques était de 2,51 [2,31-2,73], 3,16 [2,61-3,82] chez les femmes et 2,11 [1,98-2,25] chez les hommes. Les femmes diabétiques avaient par rapport aux hommes un RRR de décès par accident coronaire de 1,58 [1,32-1,90], $p < 0,001$, soit un risque de décès par accident coronaire supérieur de 58 % par rapport aux hommes diabétiques, avec une hétérogénéité significative entre les études ($p < 0,001$) (42). Une autre méta-analyse a montré un RRR femme/hommes diabétiques de 1,97 [1,48-2,61], avec là aussi une hétérogénéité significative entre les études (43).

En France, pour les cardiopathies ischémiques le taux standardisé de mortalité (SMR) des individus diabétiques était de 2,16 [1,93-2,41] soit 2,09 [1,81-2,40] pour les hommes et 2,28 [1,90-2,71] pour les femmes (18).

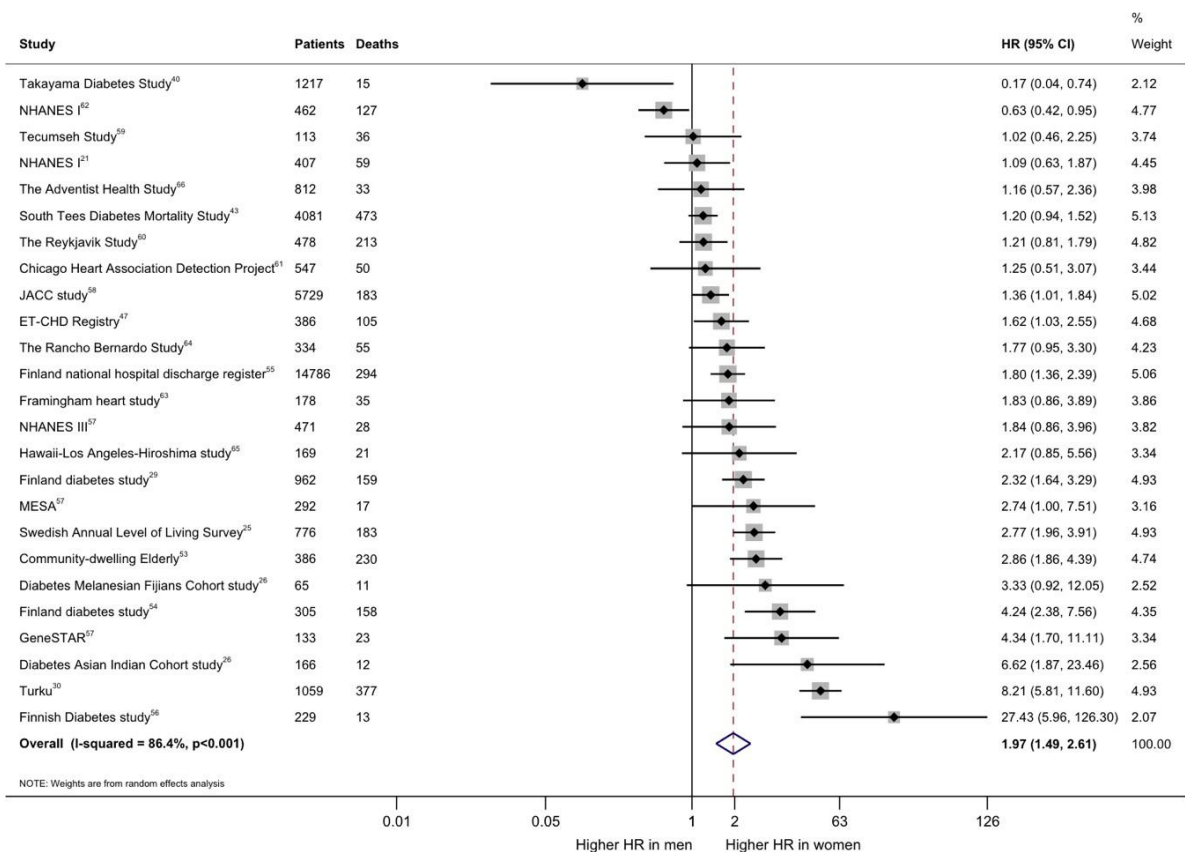


Figure I.7. Risque relatif femmes/hommes diabétiques (HRR) de mortalité par IDM, selon Xu Guodong (43)

Morbi-mortalité par accident vasculaire cérébral

Selon les résultats d'une meta-analyse publiée en 2014, le RR d'AVC fatal et non fatal était de 2,28 [1,93-2,69] chez les femmes diabétiques et de 1,83 [1,60-2,08] chez les hommes. Le RRR femmes/hommes était de 1,27 [1,10-1,46] sans hétérogénéité significative entre les études (46). D'autres auteurs ont rapporté des résultats semblables, où les femmes diabétiques avaient un risque supérieur de 8 % de faire un AVC fatal comparées aux hommes diabétiques (RRR=1,08 [1,01-1,15] p=0,02) (hétérogénéité p=0,80) (42). Dans un travail publié en 2018, le RR de mortalité par AVC a été estimé à 2,56 [2,15-3,04], avec chez les femmes un RR de 3,16 [2,44-4,10] et un RR de 2,20 chez les hommes [1,75-2,77] (45).

Mortalité par évènement cardio-vasculaire selon l'age et le sexe

Entre 35 et 89 ans, le diabète multiplie par deux le RR de mortalité vasculaire occlusive (RR = 2,30 [2,18-2,44]) avec un RR de décès était plus élevé chez les femmes (RR=3,00

[2,71-3,33]) que chez les hommes (RR=2,10 [1,97-2,24]). Les RR de décès sont plus élevés chez les individus jeunes que chez les plus âgés. Cette constatation est particulièrement évidente chez les femmes de 35-59 ans, pour lesquelles le RR de mortalité toutes causes est de 5,55 [4,15-7,44] contre 2,30 [2,01-2,63] chez les hommes (45).

Au final ces résultats sont en faveur d'un RR de mortalité totale et cardiovasculaire chez les femmes diabétiques supérieur à celui observé chez les hommes diabétiques. Cependant ces différences entre les femmes et les hommes diabétiques n'ont pas été retrouvées par d'autres auteurs (2,47).

B - Différences liées au sexe pour les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires

Au moment du diagnostic du diabète de type 2, les individus ont une pression artérielle, un poids et un IMC supérieurs aux personnes non diabétiques. Des travaux ont mis en évidence que ces différences entre les individus diabétiques et non diabétiques sont plus importantes chez les femmes que chez les hommes et chez les personnes jeunes (avant l'âge de 60 ans) (48,49).

Différences liées au sexe pour l'hypertension artérielle chez les diabétiques

Aux Etats-Unis, la prévalence ajustée sur l'âge de l'hypertension artérielle est de 57,3 % chez les adultes diabétiques, contre 28,6 % chez les non-diabétiques, avec des taux plus élevés chez les personnes plus âgées (50). Comparativement à une population du même âge, des auteurs ont montré que les femmes de moins de 60 ans qui débutaient un diabète ont une tension artérielle systolique plus élevée que les femmes sans diabète et plus élevée que celle des hommes qui débutent un diabète, cette différence s'annulant progressivement avec l'âge (51).

Chez le sujet diabétique, indépendamment du sexe, l'augmentation de la pression artérielle (PA) de 20 mmHg augmente significativement le RR de décès par événement cardio-vasculaire majeur. L'augmentation du RR de mortalité cardio-vasculaire occlusive est linéaire avec l'augmentation de la PA et proche de celui des sujets non diabétiques bien qu'il existe une interaction significative entre le niveau de pression artérielle et le diabète (45). Il n'y a pas de différence d'augmentation du RR de décès pour chaque augmentation

de 20 mmHg de pression artérielle systolique entre les femmes et les hommes diabétiques (42). Il a été démontré, avec un haut niveau de preuve, que le contrôle de la pression artérielle par la réduction de chaque 10 mmHg au-dessus de 140 mmHg pour la PA systolique permettait de réduire chez les individus diabétiques (52,53) :

- la mortalité totale RR= 0,87 [0,78-0,96], soit une réduction du risque absolu (ARR) de décès pour 1 000 années-patients de 3,16 (0,90-5,22)
- les événements cardiovasculaires : RR=0,89 [0,83-0,95], soit une ARR d'événements cardio-vasculaire de 3,90 [1,57-6,06]
- les maladies coronariennes : RR=0,88 [0,80-0,98] soit une ARR de coronaropathie de 1,81 [0,35-3,11]
- les accidents vasculaires cérébraux : RR=0,73 [0,64-0,83] soit ARR d'accident vasculaire cérébral de 4,06 [2,53-5,40]
- la rétinopathie diabétique : RR=0,87 [0,64-0,83]
- l'albuminurie : RR=0,83 [0,79-0,87]

La réduction du risque cardio-vasculaire semble davantage en lien avec le niveau de réduction de la pression artérielle qu'avec le traitement utilisé (53). L'objectif tensionnel régulièrement discuté est actuellement estimé à <130/80 pour l'ADA 2023 (7) ou 140/90 pour l'ESC 2023 (5), mais sans descendre en dessous de 120 mmHg. Les études rapportent un contrôle de l'hypertension artérielle plutôt moins bon chez les femmes comparativement aux hommes (54). A notre connaissance, aucune étude n'a examiné la différence d'effet thérapeutique entre les classes d'antihypertenseurs selon le sexe. En termes de classes pharmacologiques prescrites, les femmes atteintes de diabète de type 2 sont plus susceptibles de se voir prescrire des diurétiques que les hommes (55), alors qu'un traitement par inhibiteur du SRA comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) est recommandé en première intention en bithérapie, avec un inhibiteur calcique ou diurétique thiazidique et selon les dernières recommandations de l'ADA et de l'ESC 2023 (5-7). Les femmes ont moins de délivrance d'IEC ou d'ARA2 que les hommes sans que les motifs de cette sous prescription soient établis (56,56,57).

Différences liées au sexe chez les diabétiques concernant la dyslipidémie (54) (13)

Le diabète de type 2 est associé à un ensemble d'anomalies lipidiques qui comprennent des taux élevés de triglycérides, une diminution des taux de cholestérol à lipoprotéines de haute

densité (HDL) et une augmentation des particules de lipoprotéines de basse densité (LDL) petites et denses (58). Dans un vaste échantillon de personnes atteintes de diabète de type 2 en Suède, les femmes présentaient des taux moyen de cholestérol total, LDL-C et HDL-C significativement plus élevés que les hommes. Par rapport aux hommes du même groupe d'âge, le taux de LDL-C était plus faible chez les femmes du groupe d'âge 40-54 ans, mais plus élevé chez les femmes plus âgées, au-delà 70 ans (59).

Le taux de cholestérol total est associé à une augmentation linéaire du RR de mortalité cardio-vasculaire avec une même pente chez les sujets diabétiques et non diabétiques ; il n'existait pas d'interaction entre le taux de cholestérol et le diabète (60).

Chaque augmentation de 0,4g/l (1mmol/l) de cholestérol total augmente le RR de mortalité cardio-vasculaire occlusive de 1,56 [1,37-1,76] chez les hommes diabétiques et de 1,36 [1,19-1,56] chez les femmes diabétiques. Un niveau de cholestérol total supérieur à 2,0g/l augmente le RR de décès cardio-vasculaire occlusif d'un facteur de 3 chez les femmes diabétiques (RR=3,24 [2,70-3,89]) et d'un facteur de 2 chez les hommes (RR=2,12 [1,90-2,36]) (avec cependant une hétérogénéité significative entre les études) (45).

L'abaissement du taux de cholestérol LDL-C de 0,4g/l par un traitement hypolipémiant par statine chez les personnes à haut risque réduit cardio-vasculaire réduit globalement le risque de mortalité totale de 9 % (RR=0,91 [0,88-0,93]), 9 % chez les femmes (RR=0,91 [0,84-0,99]) et 10 % chez les hommes (RR=0,90 [0,86-0,95]) sans interaction significative avec le sexe (p=0,43). La réduction des événements cardio-vasculaires majeurs est de RR=0,79 [0,77-0,81], de RR= 0,84 [0,78-0,91] pour les femmes et de RR=0,78 [0,75-0,81] pour les hommes, sans interaction significative avec le sexe (p=0,33) (61). Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse de 2020 (62).

La valeur cible du LDL-C dépend du niveau de risque cardio-vasculaire. Le calcul du niveau de risque cardio-vasculaire a évolué régulièrement au cours des différentes recommandations (63,64). De nombreuses études observationnelles et transversales ont montré qu'une proportion plus faible de femmes atteintes de diabète de type 2 atteint l'objectif de cholestérol LDL-C par rapport aux hommes (54). Dans certains travaux les femmes diabétiques de type 2 sont moins susceptibles de se voir prescrire une statine (ou un traitement hypolipidémiant) que les hommes (54). Les raisons de ces différences de délivrance de statines sont insuffisamment comprises. D'autres médicaments sont également utilisés comme traitement de deuxième intention pour traiter la dyslipidémie diabétique, comme les nouveaux traitements par inhibiteurs de la PCSK9 nécessitant une autorisation préalable par la caisse primaire d'assurance maladie pour leur remboursement.

Différences liées au sexe chez les individus diabétiques concernant l'IMC

La mortalité cardio-vasculaire occlusive chez les personnes diabétiques augmente de manière linéaire avec l'IMC selon une pente identique à celle observée chez les non diabétiques (interaction entre l'IMC et le diabète est non significative) (41) (45). Pour un IMC supérieur à 26,5 kg/m², le RR de mortalité cardiovasculaire chez les individus diabétiques est de 2,41 [2,23-2,61] ; de 3,08 [2,69-3,53] chez les femmes diabétiques et de 2,16 [1,95-2,38] chez les hommes diabétiques (hétérogénéité significative dans les études).

Différences liées au sexe concernant le tabac

Au niveau mondial, dans la population générale et chez les individus diabétiques, la proportion d'hommes fumeurs est plus élevée que celle des femmes (65). Dans l'hypothèse où l'association entre tabagisme et diabète serait causale, 11,7 % des cas de diabète de type 2 chez les hommes et 2,4 % chez les femmes seraient attribuables au tabagisme dans le monde (66). Cependant, le comportement tabagique a considérablement changé entre les hommes et les femmes. Au cours de la dernière décennie, il a particulièrement augmenté chez les jeunes femmes, ce qui pourrait contribuer à une incidence plus élevée du diabète lié au tabagisme chez les femmes à l'avenir (67).

Dans une méta-analyse publiée en 2015, le RR ajusté associé au tabagisme chez les individus diabétiques était de 1,55 [1,46-1,64] pour la mortalité totale et de 1,49 [1,29-1,71] pour la mortalité cardiovasculaire (42). Le RR était de 1,44 [1,34-1,54] pour les maladies cardiovasculaires, de 1,51 [1,41-1,62] pour les maladies coronariennes, de 1,54 [1,41-1,69] pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2,15 [1,62-2,85] pour les maladies artérielles périphériques et de 1,43 [1,19-1,72] pour l'insuffisance cardiaque.

Le RR de mortalité totale pour les hommes fumeurs était de 1,87 [1,52-2,30] et le RR de mortalité cardio-vasculaire de 1,30 [0,95-1,78]. Pour les femmes fumeuses, le RR de mortalité totale était de 1,66 [1,35-2,05] et le RR de mortalité cardio-vasculaire de 1,80 [1,29-2,51] (68). Une autre méta-analyse a montré que le RR d'infarctus du myocarde (IDM) liée au tabagisme, semble être 25 % plus élevé chez les femmes que chez les hommes (69).

Par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, les anciens fumeurs présentent un RR augmenté de mortalité totale de 1,19 [1,11-1,28], de mortalité cardiovasculaire de 1,15 [1,00-1,32], de maladie cardio-vasculaire de 1,09 [1,05-1,13] et de coronaropathie de 1,14

[1,00-1,30], mais pas de sur-risque d'AVC 1,04 [0,87-1,23] (70). Comparés aux fumeurs actifs, les diabétiques ayant stoppé leur consommation de tabac ont une réduction du risque d'IDM (HRa= 0,80 [0,75-0,86]) et d'ischémie cérébrale (HRa=0,80 [0,75-0,85]). Les diabétiques ayant arrêté de fumer présentent également une réduction du taux de mortalité toutes causes (HRa= 0,90 [0,86-0,94]), du taux de mortalité par IDM (HRa= 0,79 [0,64-0,98]) et du taux de mortalité par AVC ischémique (HRa= 0,67 [0,47-0,95]). Les analyses stratifiées en fonction du sexe et de l'âge ne montraient pas de différence entre les sexes mais un effet plus marqué de l'arrêt du tabac vis-à-vis de la mortalité toutes causes dans le groupe des jeunes (40-64 ans).

Différences liées au sexe concernant le contrôle glycémique

Les femmes ont souvent un contrôle glycémique moins favorable que les hommes (65) (71). Le contrôle glycémique est évalué à partir de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) qui reflète le niveau moyen de la glycémie sur les trois derniers mois. De nombreux paramètres indépendamment du taux de glycémie, comme le type et le taux d'hémoglobine, la durée de vie du globule rouge, la concentration en fer, peuvent influencer le taux d'HbA1c. Ces paramètres peuvent différer entre les hommes et les femmes. Les recherches sont peu nombreuses sur ce sujet. Récemment, une étude a montré que l'HbA1c sous-estimerait la glycémie chez les hommes par rapport aux femmes, probablement en raison d'une teneur plus élevée en fer (72). De même, ces facteurs de modification de l'HbA1c (autres que la glycémie) peuvent être source de confusion lorsque l'HbA1c est utilisée comme critère de jugement sur la morbi-mortalité. Bien que les liens entre l'HbA1c et les critères d'évaluation comme la morbi-mortalité soient inconstants, des auteurs ont montré que la prise en compte des facteurs de confusion pouvant modifier l'HbA1c comme l'anémie ou l'insuffisance rénale peuvent modifier les résultats habituellement retrouvés sur la mortalité (73). Dans cette étude récente les auteurs n'ont cependant pas réalisé d'analyses selon le sexe. De façon générale les études ne présentent pas ou peu d'analyses spécifiques entre l'HbA1c, le sexe et le critère de jugement considéré alors que les variations de l'HbA1c liées au sexe devraient être prises en considération.

C - Différences liées au sexe pour les complications micro-vasculaires

Les données sur les différences entre les sexes dans les complications micro-vasculaires sont relativement rares et peu concluantes. Parmi les patients atteints de diabète, un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été observé chez les femmes, peut-être en raison d'un traitement moins intensif des facteurs de risque (74,75). Cependant les données sont parfois discordantes et les mécanismes physiopathologiques sont encore mal comprises. Les femmes atteintes de diabète signalent davantage des douleurs neuropathiques qui pourraient être plus fréquentes et/ou plus importantes que chez les hommes (76). La rétinopathie diabétique, elle pourrait être plus souvent retrouvée chez les hommes diabétiques (77-79) bien que les données soient peu nombreuses et discordantes sur le sujet (80).

D - Différences liées au sexe pour les procédures de suivi

La qualité des soins délivrés aux personnes diabétiques peut être évaluée à partir de différents types d'indicateurs. Parmi ces indicateurs, il est possible de mesurer des procédures de soins et de résultats. Une procédure de soins indique le nombre de patients qui ont bénéficié d'un examen physique ou paraclinique pour le suivi de la maladie et/ou le dépistage de ses complications. Un résultat reflète la conséquence d'une intervention, qu'elle soit éducative ou thérapeutique, sur un critère défini préalablement.

Les procédures de soins lors d'une consultation médicale de suivi d'une personne diabétique consistent par exemple au recueil et à l'enregistrement dans le dossier médical des paramètres cliniques indispensables au suivi comme la pression artérielle, l'IMC, le statut tabagique ou l'examen des pieds. Concernant le suivi paraclinique, les procédures de soins consistent en la réalisation d'actes de biologie ou d'examen de dépistage des complications macro ou micro-vasculaires. Les actes de biologies se différencient en actes liés au suivi des objectifs thérapeutiques (HbA1C, EAL), en actes liés au dépistage des principales complications rénales (créatininémie, micro-albuminurie), ou en actes de surveillance des effets indésirables des traitements (transaminases, CPK). Les examens de dépistage des complications macro-vasculaires consistent par exemple en la réalisation d'un électrocardiogramme, d'une épreuve d'effort, d'un doppler artériel ou d'une consultation de cardiologie. Le dépistage des complications micro-vasculaires consiste en

la recherche d'une rétinopathie diabétique lors d'une rétinographie ou d'une consultation en ophtalmologie.

La plupart des études consistent en une description de fréquence de réalisation des procédures de suivi, parfois selon le sexe. Dans les études ajustées sur les comorbidités, les résultats ne permettent pas de conclure la plupart du temps quant à des différences selon le sexe. Dans une revue publiée en 2021 portant sur 81 études, les auteurs n'ont pas pu réaliser de méta-analyse quantitative en raison de la trop grande hétérogénéité des études (81). Les taux de dépistage variaient considérablement d'une étude à l'autre. Par exemple, les taux de dépistage de la rétinopathie allaient de 13 % à 90 %, la moitié des études faisant état de taux de dépistage inférieurs à 50 %. Les résultats sont divergents en ce qui concerne la présence, l'importance et la direction des disparités entre les sexes en matière d'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire et de dépistage des complications liées au diabète. Les auteurs concluent que certaines données suggèrent que les femmes diabétiques de type 2 pourraient être plus susceptibles de bénéficier d'un dépistage de la rétinopathie et moins susceptibles de bénéficier d'un examen des pieds que les hommes diabétiques comme cela a déjà été montré (82)

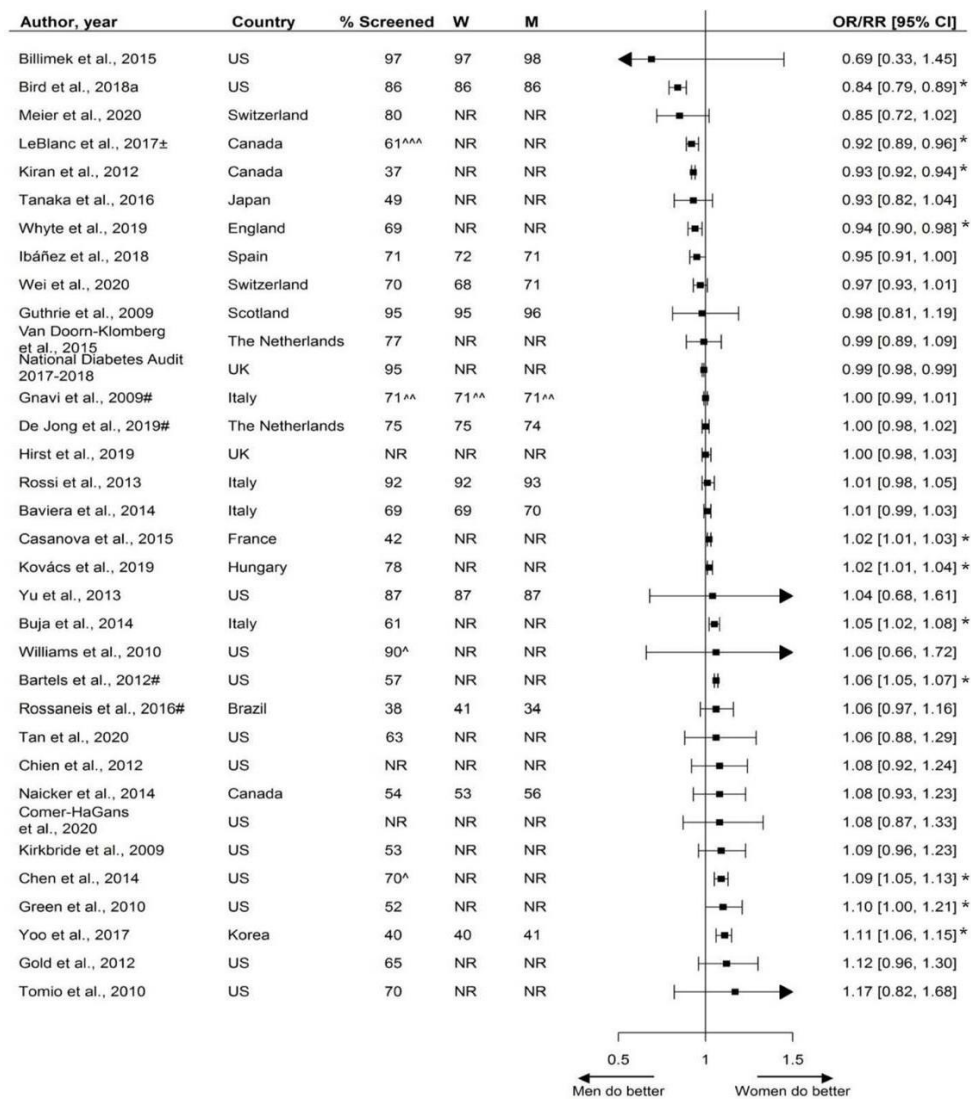


Figure I.8. Réalisation des dosages de l'HbA1c selon le sexe selon Marit de Jong (81).

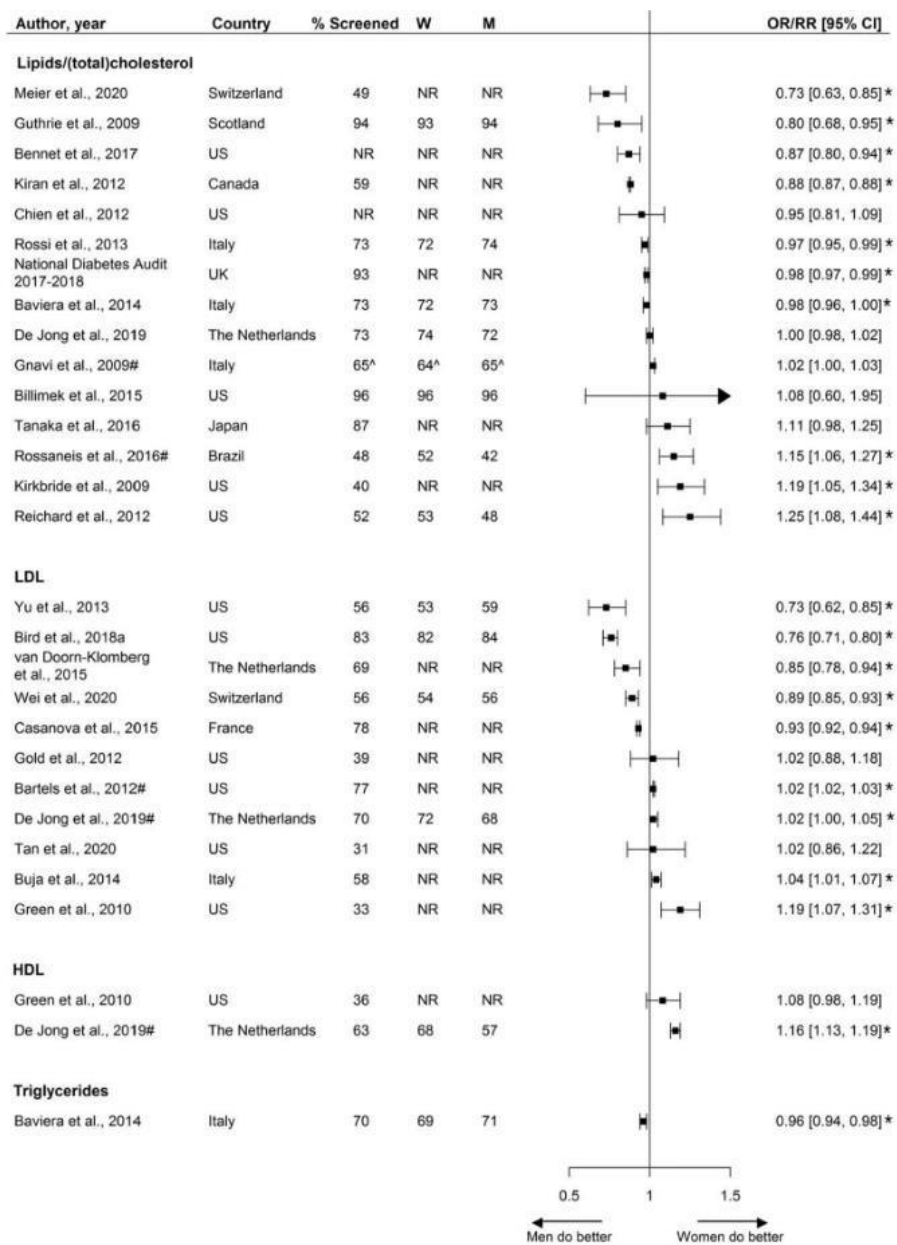


Figure I.9. Réalisation des dosages du bilan lipidique selon le sexe selon Marit de Jong (81).

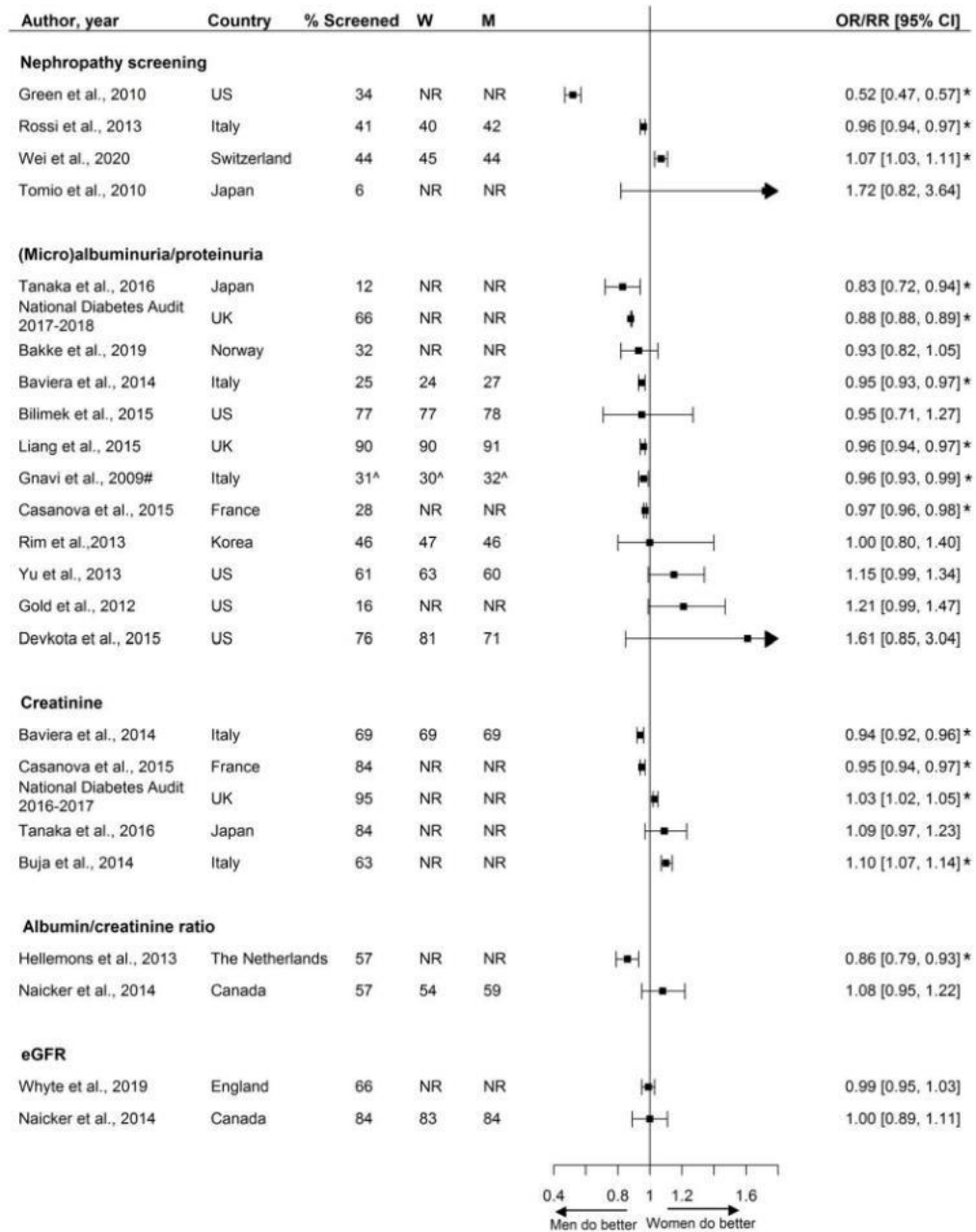


Figure I.10. Réalisation des examens biologiques de dépistage des complications rénales selon le sexe selon Marit de Jong (81).

E - Différences liées au sexe pour la vaccination antigrippale.

Chez les diabétiques, une méta-analyse a montré que la vaccination antigrippale réduisait la mortalité totale (OR=0,63 [0,36-0,54]), les hospitalisations pour grippe ou pneumonie (OR=0,63 [0,56-0,83]) ainsi que les hospitalisations toutes causes (OR=0,77 [0,73-0,94]) (83).

La couverture vaccinale antigrippale est le plus souvent présentée par classe d'âge, plus rarement pour une pathologie à risque donnée. Pour le diabète les données montrent le plus souvent une couverture vaccinale antigrippale plus basse chez les adultes avant l'âge de 65 ans et chez les femmes diabétiques, y compris après ajustement (OR=0,872 [0,772-0,982]) (84).

SYNTHESE

- Les femmes diabétiques ont un âge de début du diabète supérieur à celui des hommes
- Au début du diabète les femmes diabétiques ont un niveau de pression artérielle, un niveau de cholestérol total et un IMC supérieur à celui des hommes, et fument moins que les hommes
- Le RR de mortalité toutes causes et le RR de maladie cardiovasculaire est supérieur à la population non diabétique chez les femmes comme chez les hommes.
- Les RR de décès toutes causes et par maladies cardio-vasculaires des femmes diabétiques sont supérieurs à ceux des hommes diabétiques (RRR).
- En termes d'atteinte des objectifs thérapeutiques, les femmes ont une pression artérielle, et un niveau de LDL-C plus élevés que les hommes et une HbA1C moins bien équilibrée que les hommes.
- Les femmes ont moins souvent les traitements standards recommandés que les hommes.
- Il ne semble pas avoir de différence dans la réalisation des procédures de suivi biologique entre les femmes et les hommes diabétiques.
- Les femmes diabétiques ont une couverture vaccinale antigrippale plus basse que celle des hommes diabétiques.

F - Sexe et genre

Rappel historique

Dans le domaine de la santé, la question des différences liées au sexe est étudiée depuis plusieurs dizaines d'années. Cette dernière décennie a été marquée par un intérêt croissant sur ce sujet. En 2017 paraissait dans le Lancet Diabetes Endocrinology « sex disparities in diabetes: bridging the gap » (85) , qui concluait « *Il est urgent de mener des recherches de qualité sur les différences entre les sexes dans les résultats du diabète afin d'orienter les changements nécessaires dans les soins. L'augmentation des recherches spécifiques au sexe contribuera à combler ces lacunes, car de nombreuses questions restent en suspens. On peut espérer que la poursuite de la recherche dans ce domaine se traduira par un accès accru et équitable aux soins et par une amélioration des résultats pour toutes les femmes atteintes de diabète. Il est essentiel que les disparités auxquelles sont confrontées les femmes atteintes de diabète soient traitées en priorité afin de leur permettre d'exercer pleinement leur droit à un avenir en bonne santé* ». En 2020 une revue qualitative de la littérature sur le sexe et le genre en santé est publiée dans le Lancet, consacrant un chapitre aux personnes diabétiques (86). Après avoir publié en 2010 un article en faveur de la prise en compte du genre dans les essais cliniques (87), la société Européenne de cardiologie a progressivement consacré dans ses recommandations des chapitres sur les différences liées au sexe. Elle a publiée en 2022 un article de référence sur les différences liées au sexe dans l'hypertension artérielle (88). En France, la Haute Autorité de Santé et le Haut Conseil À l'égalité entre les femmes et les hommes ont émis des recommandations pour l'équité entre les sexes en matière de santé (89,90)

Généralités

Les différences observées en santé entre les femmes et les hommes peuvent résulter au niveau de l'individu d'une part de facteurs liés au sexe génétique (chromosomique), comme la physiopathologie, les différences hormonales, l'efficacité pharmacologique et la tolérance biologique des traitements et d'autre part de facteurs liés au genre en lien avec la construction sociale de l'individu. Le genre de l'individu va également conditionner le recours et le mode d'utilisation du système de santé. Les soins délivrés par les

professionnels de santé peuvent également être différents entre les sexes des individus mais également en fonction de celui du médecin (91-93).

Chez les personnes diabétiques, les différences entre les hommes et les femmes sont présentes à différents stades de la maladie, de la prévention du diabète à la prise en charge des complications. Ces différences sont liées à de multiples facteurs très différents les uns des autres qui interagissent entre eux tout au long de l'histoire naturelle de la maladie et de la vie de la personne. Ces principaux facteurs à l'origine des différences observées entre les hommes et les femmes diabétiques pourraient être classés de la manière suivante :

- **Les facteurs métaboliques** (94-97) : il s'agit des facteurs biologiques et hormonaux liés au sexe chromosomique principalement. Plusieurs revues ont traité des différences métaboliques liées au sexe entre les hommes et les femmes diabétiques. Ces différences métaboliques reposent principalement sur la concentration en oestrogène, qui avant la ménopause a un effet bénéfique sur la glycémie par l'augmentation de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline ainsi que sur la répartition des graisses. À la ménopause, les femmes ont une perte de masse musculaire et osseuse ainsi qu'une augmentation du tissu adipeux viscéral. La répartition des graisses passe d'un schéma gynoïde à un schéma androïde. La glycémie, le LDL-C, la PA augmentent parallèlement aux modifications hormonales et à la répartition des graisses. Ces modifications peuvent expliquer pourquoi les hommes ont un diagnostic de diabète à un âge plus jeune et avec un IMC inférieur comparativement aux femmes.

-**Les facteurs psycho-sociaux** : les principaux facteurs psycho-sociaux sont les éléments de la position sociale comme le niveau de diplôme et d'emploi, mais également le mode de vie comme la pratique d'une activité physique, la consommation de tabac ou d'alcool, l'alimentation. Il s'agit ici de facteurs liés principalement au genre. Les femmes diabétiques ont souvent un niveau d'emploi et de revenus inférieur à ceux des hommes et ces facteurs liés au genre ont un impact important sur la santé des individus diabétiques (97). Par exemple, le travail de nuit prolongé est lié à un risque accru de diabète uniquement chez les femmes (98), et des résultats similaires ont été rapportés pour le travail posté (99) si bien qu'un niveau d'emploi bas semblerait avoir un impact plus important sur le développement du diabète chez les femmes que chez les hommes. De même, résider dans un quartier défavorisé (en lien avec le niveau de revenus donc concernant plus souvent les femmes que les hommes) est associé à de moins bons indicateurs de soins et un risque plus

élevé de complications micro-vasculaires et macro-vasculaires (100,101). Par ailleurs, des différences entre les sexes ont été mises en évidence dans certaines comorbidités liées au diabète comme les troubles psychiatriques, notamment l'anxiété et la dépression. La prévalence de la dépression est plus élevée chez les femmes diabétiques que chez les hommes, en particulier lorsqu'elles atteignent la ménopause (47). Il a été montré que le RR de dépression était de 2,55 [2,48-2,62] chez les femmes et de 1,85 [1,80-1,91] chez les hommes (103). En population diabétique, des liens entre la dépression et la réduction des activités de soins ou de l'observance ont été évoqués (104).

-**Le recours aux soins** est différent selon le genre, en lien avec les caractéristiques socio-démographiques comme le niveau de diplôme et d'emploi, les revenus ou encore avec le mode de vie (105). L'aspect financier du recours aux soins est très différent selon les pays en fonction de la protection sociale. En France, les personnes diabétiques sont prises en charge en affection longue durée (ALD à 100 %) ce qui permet de ne pas faire l'avance de frais pour les consultations en secteur 1 (hors honoraires non conventionnés) en cas de tiers payant, les médicaments et les actes de biologies. Le système de santé français peut ainsi contribuer à réduire les inégalités d'accès aux soins pour les personnes diabétiques en ALD comparativement à d'autres modèles économiques d'assurance sociale (106). Bien que les femmes consultent plus souvent un médecin que les hommes avant 60 ans (pour des motifs gynécologiques), elles déclarent en général plus souvent renoncer aux soins que les hommes pour raisons financières, la première cause de ce renoncement étant le reste à charge (107). L'assurance sociale en France pourrait réduire cet écart sur le renoncement aux soins entre les femmes et les hommes diabétiques. D'autres raisons de ne pas recourir à des soins adaptés au bon moment peuvent être liées au genre comme par exemple la charge liée à la famille et aux enfants qui est différente entre les femmes et les hommes (108), ainsi qu'à l'accessibilité géographique en fonction du lieu d'habitation.

- **La perception de la maladie**, c'est-à-dire la perception des risques potentiels de la maladie et des difficultés de sa gestion peuvent être différents selon le genre, et les femmes pourraient en particulier sous-estimer leur risque cardio-vasculaire (109). Cela peut avoir des conséquences en termes de prévention, dépistage, suivi et prise en charge des complications du diabète. À l'opposé, certains hommes pourraient avoir des réticences à recourir aux soins pour une pathologie silencieuse et attendre l'apparition de complications perceptibles et incontournables pour consulter.

-La présentation clinique des pathologies peut être différente entre les hommes et les femmes, comme cela a été établi pour l'IDM (110). Les conséquences peuvent être un retard au diagnostic et un traitement inadéquat, potentiellement responsables d'une morbi-mortalité plus importante chez les femmes.

-Les interventions visant à améliorer la qualité de vie ou l'atteinte des objectifs de perte de poids ou d'objectifs intermédiaires (PA, LDL-C, HbA1c) peuvent avoir un effet différent entre les femmes et les hommes (111). Les publications d'interventions portant sur la santé cardio-vasculaire suggèrent que dans les interventions sur le mode de vie, les hommes réussissent mieux que les femmes à réduire leur poids et leur masse grasseuse, avec un bénéfice cardio-métabolique généralement plus important (112). Une étude a montré que la rémission du diabète était également plus durable chez les hommes, probablement en raison d'une perte de poids plus importante (113).

-L'efficacité et les effets secondaires des traitements pharmacologiques : les différences pharmacologiques liées au sexe peuvent résulter de différences dans la composition corporelle, la liaison aux protéines plasmatiques, les enzymes de métabolisation et les transporteurs. L'excrétion rénale, biliaire ou intestinale des médicaments peut être différente selon les sexes (114). Or les essais cliniques à visée cardio-vasculaires ont inclus jusqu'à présent plus d'hommes que de femmes. La plupart des résultats sont donc établis à partir d'une population principalement masculine, avant d'être extrapolés aux femmes, ne prenant pas toujours en compte les différences métaboliques entre les sexes (115).

La metformine est un des médicaments hypoglycémisants recommandé en première ligne chez les diabétiques et des données suggèrent que les femmes adhèrent moins à ce traitement et sont plus susceptibles de souffrir d'effets secondaires (116). Pour les analogues du GLP1, il a été montré au Japon que les femmes pourraient perdre plus de poids que les hommes et que l'incidence des effets indésirables comme les nausées, était plus élevée chez les femmes alors qu'il n'y avait de différence d'HbA1c observée selon le sexe. (117).

Concernant les antihypertenseurs, en raison de leurs effets tératogènes potentiels, les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone ne sont pas

recommandés chez les femmes en âge de procréer. Cela peut avoir un impact potentiel sur le recrutement de femmes jeunes et d'âge moyen dans les essais cliniques testant les médicaments agissant sur le SRAA. Aucune différence entre les sexes n'a été décrite dans la pharmacocinétique ou dans les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ni des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Pour les inhibiteurs calciques, des différences pharmacocinétiques spécifiques au sexe ont été décrites pour le verapamil, l'ainfedipine et l'amlodipine. La clairance orale du verapamil et de l'amlodipine est plus rapide chez les femmes que chez les hommes, probablement en raison de l'activité plus élevée du CYP3A4 chez les femmes. Bien que l'amlodipine ait présenté un effet antihypertenseur plus important et une incidence plus élevée d'œdèmes chez les femmes que chez les hommes, les principaux essais sur l'hypertension avec les inhibiteurs calciques n'ont pas mis en évidence de différences de résultats spécifiques au sexe (118).

Les statines lipophiles comme l'atorvastatine, la simvastatine, et la fluvastatine subissent un métabolisme hépatique et sont catalysées par le cytochrome P4503A4. Les femmes ont des concentrations plus élevées de ce cytochrome et sont donc plus à même de métaboliser ces statines, ce qui peut avoir un effet sur leur concentration plasmatique (114). Si l'efficacité clinique des statines semble similaire entre les deux sexes, les femmes auraient plus d'effets indésirables (119)

Pour ce qui est de l'observance médicamenteuse des traitements du diabète, une vaste étude montre que l'adhésion aux traitements est nettement inférieure chez les femmes que chez les hommes (120), pouvant être en lien avec des effets indésirables plus fréquents en raison de propriétés pharmacologiques différentes entre les sexes (121).

- **La prise en charge proposée par les professionnels de santé** peut être différente en fonction du sexe du patient, et en particulier en fonction du risque de la personne à prendre en charge perçue par le professionnel de santé (122). Il peut en effet subsister l'idée que les femmes sont globalement moins à risque cardio-vasculaire que les hommes, ce qui pourrait expliquer pourquoi le traitement par inhibiteur du SGLT-2, qui réduit le risque de mortalité cardio-vasculaire et d'insuffisance cardiaque chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire, soit moins fréquemment prescrits aux femmes (OR=0,84 [0,82-0,85]) (123). De même, il a été rapporté que les femmes diabétiques nouvellement diagnostiquées avaient moins de médicaments hypoglycémifiants cardio-protecteurs (inhibiteur du SGLT2 ou analogue du GLP1) que les hommes (124).

IV - Problématique générale de la thèse et objectifs

Le diabète de type 2, dont la prévalence est en constante augmentation, est un enjeu majeur de santé publique. Il nécessite des soins optimisés afin d'améliorer la santé des individus dans leur globalité, à tous les âges de la vie et à tous les stades de la maladie, aussi bien en termes de qualité de vie que de prévention et de traitement des complications micro et macro-vasculaires. Les individus diabétiques ont un risque relatif de mortalité toutes causes et cardio-vasculaires supérieur aux personnes non diabétiques. Les femmes diabétiques ont un risque relatif de mortalité totale et cardio-vasculaire supérieur à celui des hommes diabétiques, notamment avant 60 ans. Par ailleurs, des différences de soins reçus entre les femmes et les hommes diabétiques ont été mises en évidence en défaveur des femmes. Ces différences peuvent concerner à la fois les procédures de soins de suivi comme les examens de biologie ou le dépistage des complications micro et macro-vasculaires, les soins de prévention tels que la vaccination, ou encore l'atteinte des objectifs thérapeutiques comme la pression artérielle, l'HbA1c, et le LDL-C. Les raisons de ces différences entre les sexes sont complexes, d'ordre bio-psycho-social, et interagissent en permanence entre elles. Elles sont aujourd'hui encore insuffisamment comprises et nécessitent des recherches complémentaires afin de mettre en évidence des leviers potentiels directs ou indirects pour réduire les différences de morbi-mortalité entre les femmes et les hommes diabétiques.

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'analyser divers aspects des soins délivrés aux personnes diabétiques de type 2 sous l'angle des différences liées au sexe, selon 3 axes principaux : (1) cardio-vasculaire avec la prise en charge de deux facteurs de risque : dyslipidémie et hypertension ; (2) procédurales avec le respect des soins recommandés dans le cadre du suivi de cette pathologie (3) et préventif avec la vaccination antigrippale.

Objectifs principaux de la thèse

Axe 1 : cardio-vasculaire

Objectif 1

L'objectif général est de comprendre pourquoi les femmes diabétiques ont un LDL-C plus élevé que les hommes diabétiques.

Les raisons qui pourraient expliquer les différences entre les sexes dans le contrôle du LDL-C sont probablement multiples et restent mal comprises. Une hypothèse fréquemment avancée dans la littérature est que les hommes et les femmes pourraient recevoir des traitements différents. Les femmes se verraient prescrire des traitements hypolipémiants moins souvent que les hommes et, en même temps, les traitements prescrits pourraient être qualitativement différents, avec des statines moins puissantes pour les femmes que pour les hommes. La littérature reste inconstante en ce qui concerne la prescription des traitements hypolipémiants et très limitée en ce qui concerne la puissance des statines chez les diabétiques de type 2. Dans une étude portant sur des vétérans diabétiques, Vimalananda et al (125) ont montré que les femmes recevaient des statines de puissance modérée et élevée moins souvent que les hommes, et qu'à puissance de statine équivalente, les taux de LDL-C étaient plus élevés chez les femmes. Néanmoins, cette étude ne prend pas suffisamment en compte le risque cardiovasculaire individuel, comme c'est souvent le cas dans les publications, qui ne considèrent le plus souvent que les antécédents cardiovasculaires. Or, les niveaux de risque cardiovasculaire des hommes et des femmes, qui ne sont probablement pas identiques, modifient à la fois l'objectif de LDL-C et le type de statine prescrit pour atteindre l'objectif cible. Pour comprendre les facteurs qui déterminent les différences de LDL-C entre les sexes, il nous apparaît nécessaire de prendre en compte le niveau de risque cardiovasculaire individuel et le traitement par statine en fonction de sa puissance.

Nous émettons l'hypothèse que si le taux de LDL-C est plus élevé chez les femmes diabétiques que chez les hommes, cela est dû en partie à des différences dans les traitements hypolipémiants. En d'autres termes, à risque cardiovasculaire égal, les femmes reçoivent moins souvent de statines que les hommes et, lorsqu'elles en reçoivent, la puissance des statines qu'elles reçoivent est inférieure à celle utilisée pour les hommes. D'autre part, nous

émettons l'hypothèse qu'à risque cardiovasculaire égal et à puissance de statine égale, le taux de LDL-C ne diffère pas entre les deux sexes.

Nos objectifs sont de comparer les traitements par statines des femmes et des hommes diabétiques de type 2 puis leur taux de LDL-C en fonction de la puissance de ces statines, tout en tenant compte du niveau de risque cardiovasculaire.

Objectif 2

L'objectif general est d'affiner les connaissances qui montrent que les femmes diabétiques sont moins souvent traitées par un inhibiteur du système rénine angiotensine (SRA) que les hommes diabétiques.

Concernant l'hypertension artérielle, les recommandations de bonnes pratiques américaines ou européennes (6,7) préconisent, en cas de diabète, l'utilisation en première intention d'un inhibiteur du système rénine angiotensine (SRA) -*Renin-angiotensin system (RAS)*- comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC -*angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors*- ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 -*angiotensin receptor blockers (ARBs)*, mais des études ont montré que les femmes avaient moins souvent un inhibiteur du système rénine angiotensine (SRA) que les hommes (51) (126). Certains auteurs ont montré que cette sous prescription d'un inhibiteur du SRA pourrait être la cause d'un excès de mortalité chez les femmes diabétiques (127). Les raisons qui pourraient expliquer cette différence dans la prescription d'un inhibiteur du SRA entre les sexes ne sont pas encore parfaitement comprises. Dans un travail mené à partir de données issues d'une base médico-administrative entre 1995 et 2005, les femmes diabétiques avaient moins souvent d'inhibiteurs du SRA que les hommes diabétiques (128), mais ces résultats n'étaient pas ajustés sur des facteurs de confusion comme la position sociale ou la micro-albuminurie, qui est une autre indication à l'introduction d'un inhibiteur du SRA (6). Dans une autre étude menée en 2010 en Allemagne chez 1146 diabétiques, les femmes diabétiques avaient moins d'inhibiteurs du SRA que les hommes y compris en cas de maladie coronarienne (qui est une autre indication spécifique à un inhibiteur du SRA) et après ajustement sur les principaux facteurs de confusion que sont l'âge, la néphropathie diabétique et les antécédents cardiovasculaires (129). Toutefois, dans ce travail portant sur

les patients de 38 medecins, l'analyse n'a pas pris en compte la structure hierarchique des données et donc la non independance des patients d'un meme medecin.

A notre connaissance, aucune étude portant sur les traitements antihypertenseurs chez les diabetiques de type 2 n'a analyse les differences de traitement entre les sexes en fonction du nombre de classes d'antihypertenseurs (mono, bi ou tritherapie antihypertensive), alors même que le traitement par inhibiteurs du SRA devrait être utilisé préférentiellement en première ligne pour tous les diabétiques hypertendus. Nous emettons l'hypothese que les femmes diabétiques hypertendues ont moins souvent que les hommes un traitement antihypertenseur de la classe des inhibiteurs du SRA en première ligne et que cette difference s'attenué en cas de polymedication antihypertensive.

Notre objectif principal est d'etudier chez les individus diabétiques la délivrance des traitements par inhibiteurs du SRA en fonction du sexe et du nombre de traitements antihypertenseurs utilisés.

Axe 2 : procédures de soins : suivi biologique et dépistage des complications

Objectif n°3

L'objectif general est d'approfondir les connaissances sur les differences liee au sexe dans les fréquences de réalisation des procédures de soins de suivi et de dépistage des complications chez les diabétiques de type 2.

Les études réalisées sur les examens de suivi consistent le plus souvent en des mesures de fréquences de réalisation des actes, parfois selon le sexe et prennent plus rarement en compte les caracteristiques d'ordre socio-démographiques, clinique ou encore les traitements lors d'analyses stratifiées ou multivariées. Les données de la littérature disponibles sur le sujet ne montrent pas de différence évidente liée au sexe dans la réalisation des procédures de soins décrites ci-dessus et ne permettent pas de conclure formellement (81). Une étude réalisée en 2015 en France à partir des données de remboursements et ajuste uniquement sur l'age, le sexe, la severite du diabete et la présence d'une ALD a montré que les femmes réalisaient plus souvent que les hommes 3 dosages d'HbA1c/an, un dosage annuel de la micro-albuminurie ou un dépistage de la rétinopathie

diabétique, et qu'elles avaient réalisé moins souvent que les hommes un dosage annuel du cholestérol ou une visite chez le cardiologue (130)

Notre hypothèse est que si la fréquence de réalisation des procédures de soins de suivi et de dépistage ne semble pas différer entre les femmes et les hommes diabétiques, il pourrait y avoir des différences en cas de prise en compte des caractéristiques socio-démographiques, cliniques et les données de remboursement.

Notre objectif principal est d'étudier, en prenant en compte les caractéristiques socio-démographiques et médicales des individus, s'il existe un lien significatif entre le sexe et la réalisation des procédures de soins concernant 1) les actes de biologie pour le suivi et dépistage des complications (HbA1, EAL, créatininémie) 2) le dépistage des complications macro-vasculaires par une consultation chez le cardiologue et le dépistage des complications micro-vasculaires par une consultation chez l'ophtalmologue dans les deux années avant l'inclusion.

Axe 3 : prévention vaccinale antigrippale

Objectif n°4

L'objectif général est d'analyser les raisons d'une couverture vaccinale insuffisante, particulièrement chez les diabétiques de moins de 65 ans et les femmes diabétiques

En population générale de plus de 65 ans, les facteurs associés à la vaccination antigrippale ont été bien étudiés et relèvent à la fois de facteurs individuels et de facteurs en lien avec l'utilisation du système de santé. L'âge, le sexe masculin, le statut de non-fumeur, la vie en couple, le haut niveau de diplôme, le fait d'être atteint d'une maladie chronique et de consulter régulièrement son médecin généraliste sont des facteurs associés à la réalisation du vaccin antigrippal (131,132). La réception d'un bon personnalisé de vaccination envoyé par l'Assurance maladie est également associée à l'amélioration de la couverture vaccinale (133). Concernant la poursuite de la vaccination dans le temps, une étude menée en population générale espagnole chez des individus de plus de 65 ans a montré que la régularité de la vaccination est associée au sexe masculin, à l'avancée en âge, au nombre de consultations chez le médecin. En revanche, l'hospitalisation au cours de l'année

écoulée était associée à l'arrêt de la vaccination (131). À partir de données de remboursement françaises chez des individus diabétiques, il a été montré que les principaux facteurs associés à une vaccination régulière (3 à 4/4 vaccins réalisés entre 2008 et 2011) étaient le sexe masculin, l'âge, le traitement par insuline, le nombre de consultations avec le médecin généraliste et la reconnaissance du diabète en ALD, chez les diabétiques de moins de 65 ans comme chez ceux de plus de 65 ans (36). Une autre étude menée également à partir des données de remboursements sur 10 ans chez 17 000 diabétiques a montré que 28 % des diabétiques sont toujours vaccinés sur ces dix années (8 à 10/10 vaccins), 18 % vont réduire progressivement leurs vaccinations, et 30 % restent non vaccinés. Les autres sont entrés progressivement et plus tardivement dans la vaccination (134).

Peu de travaux portent sur les déterminants de la première vaccination marquant l'entrée dans la vaccination antigrippale. Pourtant, les quelques études disponibles montrent qu'une fois entrés dans la vaccination antigrippale, parfois après un temps de latence plus ou moins important, la très grande majorité des individus poursuivent leurs vaccinations régulièrement (moins de 10% des individus arrêtent la vaccination antigrippale après l'avoir débutée) (135) (136). Ainsi, l'enjeu pour améliorer la vaccination antigrippale est de favoriser l'entrée dans la vaccination, c'est-à-dire réaliser le premier vaccin antigrippal (136). Dans une population de femmes âgées de plus de 65 ans (diabétiques ou non), les facteurs d'entrée dans la vaccination étaient le fait de vivre en couple, un haut niveau de diplôme, avoir consulté souvent un médecin généraliste, avoir une pathologie chronique, être en surpoids ou obèse, alors que le tabac était un frein à l'entrée dans la vaccination (136). Chez des diabétiques, une analyse à partir des données de remboursement a montré que les facteurs associés à l'absence d'entrée dans la vaccination étaient le sexe féminin et la stabilité des pathologies, alors que l'âge, la consultation du médecin généraliste, d'un cardiologue ou d'un endocrinologue, ainsi que l'aggravation de l'état de santé, étaient des facteurs protecteurs de l'absence de vaccination (134). Cette étude issue de données de remboursement ne prend pas en compte les caractéristiques socio-démographiques ou cliniques individuelles.

En raison de la couverture vaccinale antigrippale particulièrement basse, notamment chez les diabétiques de moins de 65 ans et les femmes, et du rôle clé de la réalisation de la première vaccination, nous avons analysé les facteurs associés à la première vaccination antigrippale chez les patients diabétiques de type 2 en prenant en compte d'une part des données de remboursements de l'assurance maladie et d'autre part des caractéristiques

socio-démographiques et cliniques qui ne sont pas disponibles dans les données de remboursements.

Notre hypothèse est que les facteurs déterminant l'entrée dans la vaccination chez les diabétiques sont différents selon l'âge (< ou > =65 ans) et sont différents entre la population générale et les diabétiques de plus de 65 ans.

Notre objectif principal est d'étudier et de comparer les déterminants de l'entrée dans la vaccination antigrippale chez les diabétiques de type 2 en fonction de l'âge (moins et plus de 65 ans).

Notre premier objectif secondaire est de comparer les facteurs déterminant l'entrée dans la vaccination entre la population diabétique et la population générale de plus de 65 ans afin d'étudier s'il existe des facteurs spécifiques à la population des diabétiques de type 2.

Notre deuxième objectif secondaire est d'étudier dans la population des individus diabétiques de type 2, les associations entre le sexe et l'entrée dans la vaccination antigrippale dans ces deux catégories d'âge.

II - METHODE

Ce travail de thèse a été mené à partir des données de la cohorte Constances.

I - Protocole général de la cohorte Constances

Généralités (137,138)

Realise dans le cadre d'un partenariat étroit avec la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) qui en assure la majorité du financement avec la Caisse nationale d'assurance vieillesse (CNAV), la Cohorte Constances est pilotée par l'Université de Paris Cité, l'INSERM, l'Université Paris-Saclay, et l'Université de Versailles St Quentin. La cohorte Constances s'appuie sur deux dispositifs existants à l'échelle nationale :

1/ les Centres d'Examens de Santé (CES) de la Sécurité sociale : vingt et un CES répartis sur les principales régions françaises ont participé au projet et disposent d'un personnel médical formé et d'un plateau technique.

2 / les bases de données du Système National des Données de Santé (SNDS) géré par la CNAM et la CNAV, permettant l'accès à des données de remboursements de santé.

Depuis 2021, les données de la cohorte Constances sont accessibles via le Centre d'Accès Sécurisé aux Données (CASD) dont l'accès se fait par l'intermédiaire d'un boîtier sécurisé à partir d'une adresse IP fixe, d'une carte à puce personnelle et de l'empreinte digitale de l'utilisateur.

Principales caractéristiques de la Cohorte Constances

Constances est une cohorte épidémiologique prospective. L'échantillon qui constitue la cohorte visait à être représentatif de la population française âgée de 18 à 69 ans à l'inclusion, couverte par le Régime Général de Sécurité Sociale (RGSS) qui couvre plus de 85 % de la population française. L'effectif total est de 220 000 sujets, et sa structure est proportionnelle à la population du RGSS pour le sexe, l'âge et la catégorie sociale. Constances a été mise en place en 2012. Le recrutement des participants s'est étalé essentiellement de 2012 à 2019, et s'est terminé en 2021, date à laquelle la cohorte comptait environ 220 000 volontaires. La cohorte, composée de 54 % de femmes, constitue un échantillon largement diversifié en termes d'âge et de caractéristiques sociales.



Figure II.1. Repartition des inclusions dans la cohorte Constances selon l'annee.

Principales étapes de déroulement de la cohorte

Les sujets éligibles étaient tirés au sort dans le RGSS. Les personnes tirées au sort recevaient une lettre présentant le projet Constances, une plaquette d'information sur le CES regional, ainsi qu'un coupon-réponse leur permettant de donner l'accord pour participer à la cohorte. Les personnes ayant donné leur accord pour participer à Constances ont ensuite été invitées dans leur CES régional par un courrier accompagné de questionnaires à compléter au préalable à domicile. Les sujets ont bénéficié ensuite lors de leurs venues dans le CES d'un examen medical permettant le recueil de données médicales et paracliniques.

Mode de recueil des données

A l'inclusion les participants ont fait l'objet de recueils systematiques de données.

Recueils actifs :

- Auto-questionnaires renseignés à domicile par les individus à l'inclusion (mode de vie et santé)
- Questionnaire médecin renseigné dans le CES par le médecin à l'issue de l'examen clinique d'inclusion.
- Examens clinique et paracliniques : examens réalisés lors de l'inclusion dans des CES.

Recueil passif : il s'agit d'un appariement aux bases du SNDS qui contient toutes les données de remboursements des individus structurées et codées de manière standardisée.

II - Données disponibles

A - Variables issues des questionnaires Constances

-Caractéristiques socio-démographiques (auto-questionnaire mode de vie et santé) :

Sexe, âge à l'inclusion, origine géographique, niveau d'études, activité professionnelle, catégorie socio-professionnelle (CSP), revenus du foyer, situation matrimoniale, avoir des enfants, couverture médicale universelle (CMU), renoncement aux soins pour raison financière, être propriétaire de son logement, accès internet.

-Données de santé auto-déclarées (auto-questionnaire mode de vie et santé) :

Antécédents personnels et familiaux, santé perçue comparativement à une personne du même âge (échelle de 0 à 10), activité physique (échelle de 0 à 10), santé mentale (échelle CES-D) (139), consommation d'alcool (score AUDIT) (140), consommations de tabac (fumeur, non fumeur, ancien fumeur), régime alimentaire suivi (O/N) et régime alimentaire prescrit (O/N).

-Données de santé auto-déclarées spécifiques au diabète (auto-questionnaire mode de vie et santé) :

Diabète déclaré (O/N), âge de découverte du diabète, âge du début de l'insuline, connaissance de l'HbA1C (O/N), HbA1C déclarée, déclare avoir eu un dosage de l'HbA1C (O/N), suivi médical déclaré (médecin généraliste, endocrinologue).

-Examen clinique et paraclinique réalisés au CES

-antécédents médicaux personnels et familiaux (questionnaire médecin)

-données anthropométriques : mesure du poids, taille, rapport tour de taille-tour de hanches, pression artérielle aux deux bras, fréquence cardiaque (recueil standardisé par protocole)

-biologie : glycémie à jeun, bilan lipidique avec cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol, transaminase, créatinémie, numération formule sanguine, examen urinaire avec micro-albuminurie, créatininurie.

B - Données du SNDS

Les données du SNDS des individus inclus dans Constances sont mises à disposition sous la forme de différentes tables (fichiers) correspondant à chaque type de soins remboursés. Il existe une table pour les affections longues durées (ALD), les consultations médicales, les actes de biologie, le remboursement des médicaments, les hospitalisations selon le Programme de Médicalisation des Systemes d'Information des hôpitaux (PMSI), les actes techniques selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Pour chaque table il existe un fichier par année pour la période de 2009 à 2019. Dans chaque table, chaque remboursement donne lieu à la création d'une ligne contenant l'identification de l'individu par son numéro d'anonymisation, la date de l'acte et les informations spécifiques à la base considérée décrites ci-dessous :

-Tables des consultations médicales : contient l'ensemble des consultations médicales réalisées en libéral dans le secteur ambulatoire ou hospitalier. Les informations spécifiques disponibles sont la spécialité du médecin (hors chirurgien-dentiste), le code du praticien exécutant l'acte, le code médecin traitant, la tarification.

-Tables des actes de biologie : contiennent l'ensemble des actes de biologie réalisés. Les informations spécifiques disponibles sont le code de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale correspondant (par exemple code HbA1c = 1577).

-Tables des médicaments : contiennent l'ensemble des médicaments remboursés délivrés en pharmacie. Les informations spécifiques disponibles sont le code ATC7 (141) du médicament, le nombre de boîtes délivrées, le nombre de comprimés par boîte, le dosage de la molécule.

-Tables de données des ALD (Affections de Longue Durée) : contiennent le code l'affection exonérante de 1 à 30, la Classification Internationale des Maladies (CIM 10), la date de début et de fin de l'ALD, le numéro de l'ALD (1,2,3,4 etc.) si l'individu a plusieurs ALD.

-Tables de données du PMSI : comprennent pour chacun des séjours hospitaliers : le recueil du diagnostic principal, les diagnostics associés, les actes diagnostiques et thérapeutiques réalisés. Les diagnostics sont codés selon la CIM 10 et les actes selon la codification CCAM.

-Tables des actes techniques médicaux (CCAM) : contiennent l'ensemble des actes techniques remboursés selon la nomenclature CCAM (radiologie, épreuve d'effort, etc.), la date de l'acte, l'exécutant, la tarification.

C - Population d'étude

Notre étude a été menée chez des individus diabétiques de type 2 pharmacologiquement traités depuis 2 ans, identifiés à partir de l'algorithme de la cartographie des pathologies du SNDS (142). Sont considérés comme diabétiques de type 2 pharmacologiquement traités les sujets ayant eu un remboursement d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline en pharmacie au moins trois fois au cours de l'année précédant l'inclusion (n-1) ou de l'année précédente (n-2). De plus, les sujets traités uniquement par insuline étaient considérés comme ayant un diabète de type 2 s'ils avaient commencé un traitement par insuline après l'âge de 45 ans, ou pour les individus de moins de 45 ans, si l'intervalle entre le diagnostic de diabète et le traitement par insuline était supérieur à deux ans (143).

D - Principales variables explicatives ou d'ajustement

- Variables socio-démographiques

- La variable âge à l'inclusion en année a été catégorisée en 3 catégories (<50, 50-65, ≥65 ans)

Pour certaines analyses nous avons calculé l'âge selon l'année y compris l'âge avant l'inclusion.

- La variable « origine géographique » initialement codée en « France métropolitaine, DOM-TOM, Europe, Afrique du Nord, Afrique subsaharienne, Asie, autre, ne sait pas ou ne souhaite pas répondre » a été catégorisée en « Europe, Afrique du Nord, Afrique subsaharienne, Autres »

- La variable « diplôme » initialement codée en « sans diplôme, certificat de formation générale, certificat d'études primaires, diplôme national du brevet, certificat d'aptitude professionnelle, Brevet d'études professionnelles, Baccalauréat ou diplôme équivalent, Bac +2 ou +3, Bac +4, Bac +5 ou plus, autre » a été recodée en « Pas de diplôme ou brevet, CAP-BEP, BAC, BAC +2 ou 3, BAC ≥4 »

-Variables de santé a partir des questionnaires d'inclusion

Nous avons créé la variable « durée du diabète » par soustraction de l'age a l'inclusion et de l'age de decouverte du diabete ; elle a été catégorisée en 3 catégories (<5 ans, 5 à 10 ans, 10 ans et plus)

Nous avons catégorisé la variable « santé perçue », initialement sur une échelle de 0 à 10, quatre catégories, en « mauvaise (0-3), moyenne (4-6), bonne (7-8), très bonne (9-10) »

-Variables en rapport avec les ALD :

Nous avons cree une variable par ALD d'interet (diabete, cardiopathie ischemique, AVC, AOMI, insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, cancer) pour la periode avant l'inclusion et par annee de 2009 a 2019 codée en binaire OUI/NON (O/N). A partir de ces variables nous avons créé une variable « nombre d'ALD a l'inclusion » en 3 catégories (0, 1, 2 et plus). Nous avons également créé une variable « entrée dans une ALD » (autre que celle pour le diabète) par année entre 2009 et 2019.

-Variables pour les principales pathologies cardio-vasculaires : cardiopathie ischémique, AVC et AOMI :

A partir du questionnaire médecin et des variables standardisée fournies par l'equipe Constances et établies à partir des données de remboursement pour ces 3 pathologies (IDM, AVC, AOMI) sur la période de 2009 à 2019, il a été défini que l'individu avait la pathologie considérée dès lors qu'elle était identifiée dans ces données. Ces variables ont été codées en O/N (1) lorsque la pathologie était présente à l'inclusion et (2) par année entre 2009 à 2019.

Il a été créé une variable « avoir un antécédent cardio-vasculaire » codée en (O/N) si l'individu avait au moins une de ces trois pathologies avant son inclusion.

-Variables en rapport avec les actes de biologie :

Pour chaque acte de biologie remboursé, nous avons créé une variable qui prenait la valeur (0/1) si l'individu avait eu au moins un remboursement pour un acte de biologie l'annee avant son inclusion. Pour l'HbA1c, nous avons construit une variable categorielle « nombre de dosages d'HbA1c » en fonction du nombre de dosages d'HbA1c realises durant l'annee precedant l'inclusion et codee en 3 categories (0, 1 a 2, et >=3)

-Variables en rapport avec la délivrance des médicaments :

Nous avons construit les variables qualitatives suivantes à partir des codes ATC7 :

- pour chaque classe de médicaments (statines, inhibiteur du système rénine angiotensine par exemple) en identifiant tous les médicaments comprenant cette classe en association ou pas a d'autres molecules.

- par molécule en association ou pas (exemple metformine seule ou associée)

- pour certaines variables, nous avons pris en compte le dosage de la molécule principale (statines)

Ces variables étaient codées en « 0/1 », soit un ou deux ans avant l'inclusion, soit pour chaque année de délivrance de 2009 à 2019, permettant de déterminer par exemple l'année de l'introduction d'un traitement comme l'insuline ou la délivrance d'un vaccin antigrippal pour chaque année. Ces variables prenaient la valeur « 1 » lorsque les individus avaient eu au moins une délivrance du médicament considéré sur la période considérée.

-Variables en rapport avec les consultations :

Nous avons créé des variables de consultations sur les 12 mois avant l'inclusion : « nombre de consultations totales », « nombre de consultations avec un médecin généraliste », « nombre de consultations avec le médecin traitant », « avoir consulté un cardiologue, endocrinologue, néphrologue ». Les consultations avec un cardiologue ont aussi été étudiées sur les 24 mois avant l'inclusion ainsi que pour l'ophtalmologue.

Nous avons calculé la variable « UPC » pour « Usual Provider Care » explorant la continuité des soins(144). L'UPC correspond à la densité de consultations avec un médecin ou un type de médecin. Deux densités différentes ont été calculées : a) « nombre de consultations par un médecin généraliste / nombre de consultations totales » ; b) le nombre de consultations réalisées par le médecin traitant / nombre de consultations en médecine générale.

-Variables clinique à l'inclusion :

À partir de l'examen clinique et paraclinique (biologie) réalisés au CES nous avons créé les variables suivantes :

-Pression artérielle systolique et diastolique moyenne : la pression artérielle était donnée au bras droit et au bras gauche. Il a été fait une moyenne des deux prises de pression artérielle à droite et gauche pour la pression artérielle systolique et diastolique.

-L'IMC a été calculé en faisant le rapport du poids sur la taille au carré (kg/m^2). Cette variable continue a ensuite été catégorisée en 3 classes (<25 , 25 à 30 et ≥ 30).

-Le LDL cholestérol a été calculé selon la formule de Friedewald après exclusion des individus ayant un taux de triglycérides supérieur à 4g/L (145)

-La clairance de la créatininémie a été calculée selon la formule CKD-EPI (146)

-Le rapport micro-albuminurie/créatininurie a été calculé à partir du dosage de micro-albuminurie (mg/l) et de celui de la créatininurie (mmol/l). Une variable codée en O/N pour un seuil ≥ 3 ou < 3 mg/mmol (seuil pathologique admis) a été créé.

Données manquantes et logiciel d'analyse

Il n'existe pas de donnée manquante dans le SNDS dès lors que l'acte a été remboursé. Pour les données manquantes des questionnaires Constances et des données cliniques à inclusion (données anthropométriques et biologiques) nous avons réalisé avec le package MICE de R des imputations multiples pour les analyses multivariées (excepté pour les analyses multivariées de l'objectif n°3 sur les procédures de soins de suivi).

Toutes les données ont été analysées avec le logiciel R version 3.14.0.

Autorisations légales

La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a autorisé la cohorte CONSTANCES, qui a ensuite été approuvée par le Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) et le Comité d'examen institutionnel de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Historique de transmission des données du projet

- Accès aux données Constances en 11/2017
- Première livraison des données Sniiram en mars 2018 sur une demi cohorte
- Septembre 2021 : passage du serveur Constances au serveur du CASD, seconde livraison des données sur la cohorte complète avec passage aux données SNDS (ex Sniiram)

III- Résultats

***Note :** les tableaux appelés dans le texte ci-dessous se situent à la fin de chaque partie.*

I - Description de la population d'etude

Parmi les 196 477 personnes âgées de 18 à 69 ans incluses entre 2012 et 2019 dans la cohorte, les données de remboursement de la CNAM étaient disponibles pour 170 140 d'entre elles. Parmi ces individus, 2870 (1,7 %) diabétiques pharmacologiquement traités depuis au moins deux ans ont été identifiés. Parmi les diabétiques pharmacologiquement traités, 2541 d'entre eux avaient un diabète de type 2 (88,5 %). La population des diabétiques de type 2 était constituée de 1768 hommes (69,5 %) et 773 femmes (30,5 %). Les CES regionaux d'inclusion n'étaient pas significativement différents selon le sexe des personnes incluses (tableau III.0.1).

L'âge moyen à l'inclusion était de 61,4 ans (sd=6,98) pour les hommes et 59,9 ans (sd=8,08) pour les femmes ($p<0,001$). Les femmes avaient un niveau de diplôme et une CSP inférieure à ceux des hommes (tableau III.0.2). Elles étaient moins souvent propriétaires de leurs logements que les hommes (63,4 % versus 70,6 % ; $p<0,001$) et avaient davantage renoncé à des soins pour raison financière que les hommes (23,8 % versus 16,2 %) ; $p<0,001$).

Concernant les antécédents médicaux, il y avait plus de pathologies thyroïdiennes observées chez les femmes que chez les hommes (28,2 % versus 6,2 %, $p<0,001$) et de symptômes dépressifs (40,7 % versus 21,5 %, $p<0,001$) (tableau III.0.3). Les femmes étaient plus souvent non fumeuses comparativement aux hommes (59,9 % versus 36,8 %, $p<0,001$). Elles étaient aussi plus abstinentes en matière de consommation d'alcool que les hommes (18,1 % pour 6,7 % ; $p<0,001$). Elles déclaraient significativement plus souvent une perception mauvaise santé comparativement aux hommes (37,2 % versus 28,7 % ; $p<0,001$). Le nombre global d'ALD n'était pas différent entre les deux sexes. Les hommes avaient significativement plus d'ALD pour une coronaropathie (7,7 % versus 3,2 % ($p<0,001$) et pour un cancer (10,9 % versus 5,9 %, $p<0,001$) que les femmes. Les femmes avaient moins de complications cardio-vasculaires (11,83 % versus 24,3 % ; $p=0,032$), de cardiopathie

ischémique (7,1 % versus 17,8 % ; $p<0,001$), d'AVC (3,8 % versus 5,8 % ; $p<0,038$) et moins d'AOMI (3,6 % versus 7,1 % ; $p<0,001$) que les hommes.

La couverture vaccinale antigrippale l'année avant l'inclusion était de 48,4 % pour les femmes et 52,4 % pour les hommes ($p=0,06$).

A l'inclusion, l'IMC moyen des femmes était de 32,1 kg/m² (sd=6,27) et celui des hommes de 29,5 kg/m² (sd=4,97) ($p<0,001$) (tableau III.0.4). Les femmes avaient une pression artérielle systolique moins élevée que celle des hommes, 138,2 mmHg contre 143,1 mmHg ($p<0,001$). Il en était de même pour la pression artérielle diastolique. Le cholestérol total des femmes était supérieur à celui des hommes (1,97 g/L versus 1,80 g/L), ($p<0,001$). La clairance de la créatininémie était supérieure à 60 ml/mn pour 95,4 % des individus et n'était pas significativement différente entre les deux sexes. Un rapport micro-albuminurie/créatininurie > 3 (mg/mmol) était retrouvé pour 18,1 % des individus sans différence significative entre les deux sexes.

Les données déclaratives relatives au diabète étaient l'âge déclaré du début du diabète, de 46 ans (sd=15,5) pour les hommes et 46,3 ans pour les femmes (sd=15,2) ($p=0,74$). La durée du diabète n'était pas différente entre les deux sexes (tableau III.0.5).

Concernant les traitements pharmacologiques délivrés l'année avant l'inclusion, la proportion d'individus ayant eu au moins une délivrance d'un traitement antihypertenseur était de 68,6 % sans différence significative entre les deux sexes (tableau III.0.6). Comparativement aux hommes, les femmes avaient moins souvent eu de délivrance de traitements hypolipémiants (58,9 % versus 68,7 % , $p<0,001$), et moins de statines (52,9 % versus 61,4 % ; $p<0,001$). La proportion d'individus ayant eu au moins une délivrance de metformine, d'insuline ainsi que les combinaisons de traitements anti-diabétiques n'étaient pas significativement différentes entre les hommes et les femmes.

Tous les individus avaient un médecin traitant déclaré (tableau III.0.7). Les femmes avaient moins souvent que les hommes un médecin traitant de sexe masculin (74,8 % versus 82,1 % , $p<0,001$) et avaient un nombre moyen de consultations totales (quel que soit le type de médecins) l'année avant l'inclusion supérieur à celui des hommes (11,13 (sd=8,63) versus 8,60 (sd=6,09) $p<0,001$). Le nombre de consultations l'année avant l'inclusion réalisées avec le médecin traitant était supérieur pour les femmes comparativement aux hommes (6,35 versus 5,47 ; $p<0,001$). L'année avant l'inclusion, les femmes avaient aussi

consulté plus fréquemment un endocrinologue que les hommes (18,1% versus 10,1% ; $p < 0,001$).

Tableau III.0.1. CES d'inclusion des individus diabétiques de type 2.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA*	HOMMES N=1768	NA*	FEMMES N=773	NA*	p
CES inclusion-région							
Ile de France	315	0	208	0	107	0	0.22
Grand Est	313		219		94		
Nouvelle Aquitaine	423		307		116		
Normandie	157		104		53		
Provence Alpes Côtes d'Azur	194		137		57		
Rhone Alpes	139		100		39		
Centre	337		223		114		
Bretagne	143		111		32		
Haut de France	212		143		69		
Bourgogne	98		63		35		
Pays de la Loire	60		45		15		
Occitanie	150		108		42		

* NA (not available) = données manquantes

Tableau III.0.2. Caractéristiques socio-démographiques de la population des diabétiques de type 2.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES							
Age a l'inclusion							
< 55 ans	460 (18,1%)		281 (15,9%)		179 (23,2%)		<0,01
[55-65[1124 (44,2%)	-	802 (45,4%)	-	322 (41,7%)	-	
2:65 ans	957 (37,7%)		685 (38,7%)		272 (35,2%)		
Origine géographique							
Europe	2197 (88,7%)	65	1541 (88,9%)	34	656 (88,4%)	31	0,01
Afrique du Nord	143 (5,8%)		109 (6,3%)		34 (4,6%)		
Afrique sub-saharienne	70 (2,8%)		48 (2,8%)		22 (3,0%)		
Autres	66 (2,7%)		36 (2,1%)		30 (4,0%)		
Vivre en couple a l'inclusion	1779 (72,4%)	83	1312 (76,9%)	61	467 (62,2%)	22	<0,001
Avoir des enfants a l'inclusion	1567 (65,7%)	157	1060 (64%)	113	507 (69,5%)	44	0,01
Diplôme à l'inclusion							
Pas de diplôme ou brevet	522 (21,2%)	94	313 (18,4%)	65	209 (28,1%)	29	<0,001
CAP-BEP	784 (32,0%)		596 (35,0%)		188 (25,3%)		
BAC	368 (15,0%)		235 (13,8%)		133 (17,9%)		
BAC +2 ou 3	372 (15,2%)		250 (14,7%)		122 (16,4%)		
BAC 2:4	401 (16,4%)		309 (18,1%)		92 (12,4%)		
Catégories socio-professionnelles (CSP)							
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	73 (3,4%)	394	57 (3,8%)	255	16 (2,5%)	139	
Cadre, profession intellectuelle supérieure	533 (24,8%)		450 (29,7%)		83 (13,1%)		<0,01
Profession intermédiaire	531 (24,7%)		380 (25,1%)		151 (23,8%)		
Employé	508 (23,7%)		197 (13,0%)		311 (49,1%)		
Ouvrier/agriculteur	502 (23,4%)		429 (28,4%)		73 (11,5%)		
Avoir une activité professionnelle	864 (36,3%)	162	592 (35,6%)	107	272 (37,9%)	55	0,31
Revenus mensuels du foyer à l'inclusion		102		68		34	<0,001
<1000 euros	195 (8,0%)		113 (6,6%)		82 (11,1%)		
1000 à 1500	286 (11,7%)		189 (11,1%)		97 (13,1%)		
1500 à 2100	361 (14,8%)		235 (13,8%)		126 (17,1%)		
2100 à 2800	436 (17,9%)		289 (17,0%)		147 (19,9%)		
> 2800 euros	990 (40,6%)		763 (44,9%)		227 (30,7%)		
Ne souhaite pas répondre	171 (7,0%)		111 (6,5%)		60 (8,1%)		
CMU a l'inclusion	53 (2,3%)	227	35 (2,2%)	154	18 (2,6%)	73	0,63
Etre propriétaire de son logement (O/N)	1723 (68,4%)	22	1238 (70,6%)	14	485 (63,4%)	8	<0,001
Renoncement aux soins pour raisons financière au cours des 12 derniers mois	450 (18,5%)	109	276 (16,2%)	66	174 (23,8%)	43	<0,001
Accès internet	1985 (83,1%)	152	1404 (83,3%)	93	581 (81,4%)	59	0,16

Tableau III.0.3. Données de santé générale (hors diabète) et ALD à l'inclusion.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
Antécédents et ALD à l'inclusion							
Nombre d'ALD à l'inclusion							
0	347 (13,7%)	-	245 (13,9%)	-	102 (13,2%)	-	0,40
1	1656 (65,2%)		1161 (65,7%)		495 (64,0%)		
2:2	537 (21,1%)		361 (20,4%)		176 (22,8%)		
ALD diabète à l'inclusion	2042 (80,4%)	-	1406 (79,5%)	-	636 (82,3%)	-	0,12
ALD maladie rénale chronique	7 (0,3%)		6 (0,3%)		1 (0,1%)		0,68
ALD insuffisance cardiaque, rythmique	75(3%)		57 (3,2%)		18 (2,3%)		0,27
ALD coronaropathie	162 (6,4%)		137 (7,7%)		25 (3,2%)		<0,001
ALD insuffisance respiratoire	31 (1,2%)		20 (1,1%)		11 (1,4%)		0,67
ALD cancer	189 (7,4%)		105 (5,9%)		84 (10,9%)		<0,001
Suivre un régime alimentaire (à l'inclusion)	566 (22,3%)	-	374 (21,2%)	-	192 (24,8%)	-	0,027
Activité physique [1-7]	4,25 (1,65)	182	4,27 (sd=1,65)	105	4,22(sd=1,65)	77	0,49
Maladie thyroïdienne	311 (12,9%)	122	104 (6,2%)	82	207 (28,2%)	40	<0,001
Symptômes dépressifs (CESD-score >16)	605 (27,1%)	312	337 (21,5%)	197	268 (40,7%)	115	<0,001
Maladie respiratoire (asthme, BPCO)	291 (15%)	599	171 (12,6%)	412	120 (20,5%)	187	<0,001
Santé perçue par rapport à une personne du même âge à l'inclusion							
Très bonne	363 (15,2%)	157	278 (16,8%)	115	85 (11,6%)	42	<0,001
Bonne	655 (27,5%)		480 (29,0%)		175 (23,9%)		
Moyenne	619 (26,0%)		420 (25,4%)		199 (27,2%)		
Mauvaise	747 (31,3%)		475 (28,7%)		272 (37,2%)		
Statut tabagique à l'inclusion							
Non fumeur	875 (36,7%)	160	446 (36,8%)	103	429 (59,9%)	57	<0,001
Fumeur	303 (12,7%)		238 (14,3%)		65 (9,1%)		
Ancien fumeur	1203 (50,5%)		981 (58,9%)		222 (31,0%)		
Consommation d'alcool (AUDIT)							
Abstinence	226 (10,1%)	293	106 (6,7%)	184	120 (18,1%)	109	<0,001
Ni abus ni dépendance	1569 (69,8%)		1094 (69,1%)		475 (71,5%)		
Abus	322 (14,3%)		274 (17,3%)		48 (7,2%)		
Dépendance	131 (5,8%)		110 (6,9%)		21 (3,2%)		
VACCINATIONS							
Vaccin antigrippal (n-1)	1301 (51,2%)	-	927 (52,4%)	-	374 (48,4%)	-	0,06
COMPLICATIONS MACRO-VASCULAIRES							
Cardiopathie ischémique à l'inclusion	370 (14,6%)	-	315 (17,8%)	-	55 (7,1%)	-	<0,001
Accident vasculaire cérébral à l'inclusion	132 (5,2%)	-	103 (5,8%)	-	29 (3,8%)	-	0,038
AOMI à l'inclusion	153 (6%)	-	125 (7,1%)	-	28 (3,6%)	-	<0,001
Au moins une atteinte macro-vasculaire	527 (20,7%)	-	436 (24,37%)	-	91 (11,83%)	-	0,032
Haut risque CV versus modéré selon ESC 2016*	1869 (75,8%)	74	1336 (77,6%)	46	533 (71,5%)	28	0,001
Haut risque CV versus modéré selon ESC 2019*	2142 (86,1%)	52	1494 (86,1%)	32	648 (86,1%)	20	1

*Facteurs de risque CV 2016 :IDM, AVC, AOMI, tabac, clairance<30, HTA

*Facteurs de risque CV 2019 : IDM, AVC, AOMI, tabac, clairance<30, HTA, IMC>3

Tableau III.0.4. Données cliniques recueillies a l'inclusion.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
IMC a l'inclusion							
<25[310 (12,4%)	42	212 (12,2%)	30	98 (12,9%)	12	<0,001
[25-30[902 (36,1%)		708 (40,7%)		194 (25,5%)		
2:30	1287 (51,5%)		818 (47,1%)		469 (61,6%)		
Tour de taille (cm)	104(sd,13,27)	24	105,2(sd,12,41)	18	101,2(sd,14,69)	6	<0,001
Tour de hanches (cm)	105,4(sd,13,27)	26	103,5(sd,9,12)	18	109,8 (sd,12,51)	8	<0,001
Pression systolique moyenne (mmHg)	141,6 (sd,16,97)	81	143,1 (sd,16,28)	56	138,2 (sd,18,01)	25	<0,001
Pression diastolique moyenne (mmHg)	81,4(sd,9,58)	81	82,12 (sd,9,52)	56	79,75 (sd,9,53)	25	<0,001
Créatininémie (mmol/L)	76,8 (sd,19,8)	83	82 (sd,19,34)	58	64,84 (sd,14,84)	25	<0,001
Clairance créatininémie (ml/min) - CKD	2290 (95,4%)	140	1606 (95,5%)	86	684 (95,1%)	54	0,79
>60	80 (3,3%)		56 (3,3%)		24 (3,3%)		
[45-60[31 (1,3%)		20 (12%)		11 (1,5%)		
<45							
Mircoalbuminurie/creatininurie R2:3 mg/mmol	150/828 (18,1%)	1713	106 (18,0%)	117 9	44 (18,4%)	534	0,88
Cholestérol total (g/L)	1,81 g/L (sd,0,40)	87	1,80g/L (sd,0,39)	61	1,97g/L (sd,0,40)	26	<0,001
HDL-C (g/L)	0,47g/L (sd,0,14)	207	0,45g/L (sd,0,13)	152	0,52g/L (sd,0,16)	55	<0,001
LDL-C (g/L)	1,09g/L (sd,0,34)	327	1,05g/L(sd,0,34)	248	1,16 g/L(sd,0,35)	79	<0,001
Triglycérides (g/L)	1,57g/L(sd,1,24)	92	1,59g/L(sd,1,30)	63	1,51g/L(sd,1,06)	29	0,10

Tableau III.0.5. Données declaratives spécifiques au diabete a l'inclusion.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
Diabète déclaré	1600 (98,5%)	916	1095 (98,6%)	658	505 (98,1%)	258	0,49
Age de découverte du diabete	46.1 sd(15.4)	400	46.07 sd(15.5)	280	46.3 sd(15.2)	120	0,74
Age moyen du debut de l'insuline	47.7 sd(17.9)	2268	46.9 sd(19.1)	1588	49.1 sd(15.2)	680	0,35
Déclarer avoir un suivi régulier	2326 (99,4%)	202	1607 (99,5%)	153	719 (99,3%)	49	0,77
Déclarer être suivi par un généraliste	1856 (73%)	-	1319 (74,6%)	-	537 (69,5%)	-	-
Déclarer être suivi par un diabétologue	613 (24,1%)	-	374 (21,2%)	-	239 (30,9%)	-	-
Connaissance de l' HbA1C (O/N)	1856 (80,9%)	246	1261 (79,5%)	181	595 (84%)	65	0,01
Déclarer avoir déjà eu un dosage d'HbA1c							
Oui	1656 (73,1%)	275	1105 (70,5%)	201	551 (78,8%)	74	<0,001
Non	268 (11,8%)		209 (13,3%)		59 (8,4%)		
NSP	342 (15,1%)		253 (16,1%)		89 (12,7%)		
Hba1C déclarée	6,9% (sd=1,21)	1342	6,93% (sd=1,23)	939	6,84%(1,16)	403	0,24
Duree du diabete a l'inclusion (en années)							
< 5ans	475 (25,0)	644	320 (24,4%)	459	155 (26,4%)	185	0,49
[5 à 10[582 (30,7)		398 (30,4)		184 (31,3%)		
2:10 ans	840 (44,3)		591 (45,1%)		249 (42,3%)		

Tableau III.0.6. Principaux traitements pharmacologiques.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
Traitements antihypertenseurs	1742 (68,6%)	-	1232 (69,7%)	-	510 (66%)	-	0,07
Metformin (Y/N)	2234 (87,9%)	-	1567 (88,6%)	-	667 (86,3%)	-	0,10
Sulfamides hypoglycémiant	1056 (43,5%)	-	769 (43,5%)	-	287 (37,1%)	-	0,003
GLP1 analog	213 (8,4%)	-	137 (7,7%)	-	76 (9,8%)	-	0,09
DPP4 inhibitor 4	898 (64,7%)	-	625 (35,4%)	-	273 (35,3%)	-	1
Insuline	300 (11,8%)	-	204 (11,5%)	-	96 (12,4%)	-	0,57
Traitement du diabete a l'inclusion							
ADO seul	2105 (82,8%)	-	1475 (83,4%)	-	630 (81,5%)	-	0,63
ADO + insuline	180 (7,1%)	-	127 (7,2%)	-	53 (6,9%)	-	
ADO + analogue du GLP1	134 (5,3%)	-	88 (5,0%)	-	46 (6,0%)	-	
ADO+Analogue du GLP1 + insulin	76 (3,0%)	-	47 (2,7%)	-	29 (3,8%)	-	
Insuline + Analogue du GLP1 sans	1 (0%)	-	1 (0,1%)	-	0 (0%)	-	
ADO	43 (1,7%)	-	29 (1,6%)	-	14 (1,8%)	-	
Insuline seule	2 (0,1%)	-	1 (0,1%)	-	1 (0,1%)	-	
analogue du GLP1 seul							
Traitement hypolipémiant	1669 (65,7%)	-	1214 (68,7%)	-	455 (58,9%)	-	<0,001
Traitement par statines	1495 (58,8%)	-	1086 (61,4%)	-	409 (52,9%)	-	<0,001
Traitement par fibrates	174 (93,2%)	-	129 (7,3%)	-	45 (5,8%)	-	0,20

Tableau III.0.7. Parcours de soins des individus diabétiques en médecine générale.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
Proportion de patients ayant déclaré un médecin traitant	100%		100%		100%		
Sexe du médecin traitant (Homme)	1637 (80%)	494	1188 (82,1%)	321	449 (74,8%)	173	<0,001
Nombre moyen de consultations sur l'année n-1	9.3(sd,7.05) 0-125	-	8.60 (sd,6.09) 0-64	-	11.13 (sd,8.63) 0-125	-	<0,001
Nombre moyen de consultations avec un généraliste (n-1)	6.88 (sd,4.63) (0-56)	-	6.45 (sd,4.30) [0-40]	-	7.9 (sd,5.17) [0-56]	-	<0,001
Proportion de consultations de réalisées avec le médecin traitant (n-1)	5.74 (sd=4.08) [0-38]	-	5.47 (sd=3.96) [0-38]	-	6.35 (sd=4.30) [0-28]	-	<0,001
Nombre de consultations avec MG (n-1)							
0	40 (2,3%)	0	27 (1,5%)	-	13 (1,7%)	-	<0,001
1-4	812 (32,0%)		628 (35,5%)		184 (23,8%)		
5 ou plus	1689 (66,5%)		1113 (63,0%)		576 (74,5%)		
Nombre de consultations avec MT (n-1)							
0	181 (7,1%)	-	124 (7,0%)	-	57 (7,4%)	-	<0,001
1-4	945 (37,2%)		714 (40,4%)		231 (29,9%)		
5 ou plus	1415 (55,7%)		930 (52,6%)		485 (62,7%)		
Avoir consulté un autre médecin généraliste autre que le médecin traitant (n-1)	984 (38,7%)	-	633 (35,8%)	-	351 (45,4%)	-	<0,001
UPC MT/médecin généraliste	0,84	40	0,85	27	0,82	13	0,012
UPC MT/médecin généraliste - CL							
0-25	167 (6,7%)	40	111 (6,4%)	27	56 (7,4%)	13	0,049
25-50	76 (3,0%)		49 (2,8%)		27 (3,6%)		
50-75	251 (10,0%)		159 (9,1%)		92 (12,1%)		
75-100	2007 (80,2%)		1422 (81,7%)		585 (77,0%)		

II- Axe n°1 : cardio-vasculaire.

Prise en charge de deux facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs : dyslipidémie et hypertension artérielle

Objectif n°1

Contexte

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès chez les patients atteints de diabète de type 2 (147). Un niveau de preuve élevé montre l'intérêt de contrôler les principaux facteurs de risque cardiovasculaire pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaires dans cette population. Un meilleur contrôle de ces facteurs de risque a conduit à une diminution de la morbi-mortalité chez les patients diabétiques au cours des dernières années.(20). Néanmoins, cette diminution a été plus faible chez les femmes que chez les hommes. Une partie de ces différences peut être due à un meilleur contrôle des facteurs de risque chez les hommes. Certaines études ont montré que les femmes avaient LDL-C supérieur à celui des hommes (148,149)

Nous rappelons ici nos hypothèses : 1/ si le taux de LDL-C est plus élevé chez les femmes diabétiques que chez les hommes, cela est dû en partie à des différences des traitements hypolipémiants : à risque cardiovasculaire égal, les femmes reçoivent moins des statines que les hommes et, lorsqu'elles en reçoivent, la puissance des statines qu'elles reçoivent est inférieure à celle utilisée pour les hommes. 2/ à risque cardiovasculaire égal et à puissance de statine égale, le taux de LDL-C ne diffère pas entre les deux sexes.

Notre objectif est de comparer les traitements par statines des hommes et des femmes diabétiques de type 2 puis leur taux de LDL-C en fonction de la puissance des statines, tout en tenant compte du niveau de risque cardiovasculaire.

MÉTHODE

La population

La population d'étude comprend les sujets diabétiques de type 2 traités pharmacologiquement depuis au moins 2 ans à l'inclusion décrite dans la partie méthode générale.

Variables explicatives

Seules sont présentées ici les variables spécifiques à cette analyse, c'est-à-dire celle n'ayant pas fait l'objet d'une description préalable dans la partie méthode générale.

Afin d'estimer l'observance relative aux statines des individus traités (un seul comprimé quotidien pour les statines), le pourcentage du nombre de jours couverts par un comprimé de statine l'année précédant l'inclusion a été calculé par le ratio entre le nombre de comprimés délivrés sur l'année n-1 et le nombre de jours entre la première et la dernière délivrance de l'année n-1.

Le risque cardio-vasculaire a été établi à partir de la classification utilisée dans la recommandation de prise en charge des dyslipidémies de la Société Européenne de Cardiologie de 2016 (150). Les individus diabétiques de type 2 avec au moins un antécédent cardio-vasculaire ou facteur de risque cardio-vasculaire majeur (tabagisme actif, hypertension artérielle ou une insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/mn)) ont été classés dans le groupe à très haut risque cardio-vasculaire (risque de décès par cause cardio-vasculaire à 10 ans > 10%). Les diabétiques de type 2 sans autre facteur de risque ou antécédent cardio-vasculaire ont été classés dans le groupe à haut risque cardio-vasculaire (risque de décès par événement cardio-vasculaire à 10 ans compris entre 5 et 10%).

Variables d'intérêt

En matière de traitement, les 3 variables d'intérêt étaient la délivrance au cours de l'année précédant l'inclusion de 3 types de traitement (1) d'un hypolipémiant tous types (statines, fibrates, ou autres traitements hypolipémiants), (2) d'une statine et (3) d'une statine selon sa puissance. Les statines ont été classées en deux catégories (modérée ou forte) à partir de la méta-analyse de Weng (151) qui a classé les statines en 4 catégories en fonction de leur capacité à réduire le LDL-C (tableau III.1.0). Les statines classées dans la catégorie de « forte puissance » ont comme caractéristiques de réduire le LDL-C de 40 % ou plus alors

que les statines classées dans la catégorie « puissance modérée » réduisent le LDL-C de moins de 40 %.

Une autre variable d'intérêt était la valeur de LDL-C (g/L) calculée à partir du bilan lipidique d'inclusion (variable continue).

Analyses statistiques

Dans un premier temps, nous avons recherché des différences de traitements hypolipémiants entre les deux sexes. Afin de déterminer pour quel traitement (hypolipémiant, statine, statine de forte puissance) ces différences étaient observées, nous avons comparé entre les deux sexes (lors d'analyses bi puis multivariées par régression logistique) la délivrance d'hypolipémiants et de statines parmi tous les diabétiques, puis de statine de forte puissance (versus puissance modérée) parmi les diabétiques sous statines. Dans un second temps, nous avons recherché à traitement hypolipémiant identique des différences de niveau de LDL-C entre les deux sexes. Pour cela, nous avons comparé (analyses bi puis multivariées par régressions linéaires) le niveau de LDL-C entre les deux sexes 1) parmi l'ensemble des diabétiques, 2) parmi ceux sous traitements hypolipémiants, 3) parmi ceux sous statines, 4) sous statines de puissance modérée 5) sous statines de puissance intense.

Les variables d'ajustement retenues pour les modèles multivariés étaient les caractéristiques des individus significativement associées au niveau de LDL-C en analyse bi-variée ($p < 0,05$) dans l'échantillon total (sexe, âge, durée du diabète, IMC, pathologie thyroïdienne, traitement par insuline, consultations avec endocrinologue ou cardiologue (n-1)), ou pertinentes selon la littérature (CSP, activité physique) (19). Pour ajuster sur le risque cardio-vasculaire, les variables suivantes ont été intégrées : statut tabagique, traitements antihypertenseurs, antécédents cardio-vasculaires, clairance de la créatininémie.

Dans un troisième temps, nous avons reconduit l'ensemble de la stratégie d'analyse précédente, non plus en ajustant sur le risque cardio-vasculaire mais en stratifiant sur celui-ci. Nous avons ainsi recherché des différences de sexe en matière de traitement et de niveau de LDL-C parmi les individus diabétiques à très haut risque et ceux à haut risque cardio-vasculaire. Les variables d'ajustement du modèle multivarié précédent en rapport avec le calcul du risque cardio-vasculaire n'ont pas été intégrées dans les modèles multivariés stratifiés.

Résultats

Description de l'échantillon

Parmi les 2541 individus diabétiques de type 2 de notre population d'étude, le taux de LDL-C étaient disponibles pour 2214 d'entre eux, qui constituent notre population d'analyse pour cet objectif.

Les hommes représentaient 68,7 % de cet échantillon (tableau III.1.1). L'âge moyen des personnes incluses était de 61,1 (7,3) ans : 61,6 (6,9) pour les hommes et 59,9 (8,1) pour les femmes ($p < 0,01$). La plupart (88,6 %, $n=1869$) étaient nées en Europe, sans différence entre les deux sexes. L'âge moyen d'apparition du diabète était de 50,8 (8,6) ans ; 51 (8,25) pour les hommes et 50,3 (9,45) pour les femmes ($p = 0,12$). L'IMC moyen de l'échantillon était de 30,6 (5,45) kg/m^2 ; il était de 30,1 kg/m^2 ($\text{sd}=4,94$) pour les hommes et de 31,9 kg/m^2 ($\text{sd}=6,24$) pour les femmes ($p < 0,01$). Le tour de taille moyen était de 104,8 cm ($\text{sd}=12,4$) pour les hommes et de 100,7 cm ($\text{sd}=14,7$) pour les femmes ($p < 0,01$). Le tour de hanche moyen était de 103,2 cm ($\text{sd}=8,92$) pour les hommes et de 109,5 cm ($\text{sd}=12,4$) pour les femmes ($p < 0,01$).

Au total, 451 individus (20,4 %) avaient déjà eu au moins un événement cardiovasculaire, dont 367 hommes (24,1 %) et 84 femmes (12,1 %) ($p < 0,01$). Parmi les 1613 individus (74,5 %) classés à risque cardiovasculaire très élevé (score 2: 10 %), 1136 (70,4 %) étaient des hommes et 477 (29,5 %) des femmes, soit 76,2 % des hommes et 70,6 % des femmes ($p < 0,01$).

Analyse des différences de traitements selon le sexe

Les différences de délivrance de traitements hypolipémiants observées entre les sexes avant ajustement ont disparu dans l'analyse multivariée (tableau III.1.2). En termes d'observance, parmi les individus traités par statines, le ratio des jours de l'année $n-1$ couverts par un comprimé de statine était identique entre les deux sexes ($p=0,5$) (médiane= 98 %).

Analyse des différences de LDL-C entre les sexes à niveau de traitement égal

Le LDL-C moyen de l'échantillon était de 1,09 g/L (sd=0,34) et 1,05 g/L (sd=0,34) chez les hommes et 1,16 g/L (sd=0,35) chez les femmes ($p<0,01$) (tableau III.1.2). A traitement hypolipémiant égal, le LDL-C des femmes était supérieur à celui des hommes. Cette différence entre les sexes variait de +0,10 g/L à +0,11 g/L.

Analyses stratifiées sur le risque cardiovasculaire

Les analyses stratifiées sur le risque cardiovasculaire ont montré que les femmes à très haut risque recevaient moins souvent des statines que les hommes (OR= 0,72 [0,56-0,92] ; $p=0,01$), (tableau III.1.3). En revanche, la puissance des statines reçues ne différait pas entre les hommes et les femmes. Néanmoins, à puissance de statine équivalente, les taux de LDL-C des femmes étaient significativement plus élevés que ceux des hommes de +0,10 g/L à +0,11 g/L.

Parmi les individus à haut risque il n'y avait pas de différence entre les femmes et les hommes en terme de fréquence de traitement par hypolipémiants tous types et par statines (tableau III.1.4). La puissance des statines reçues ne différait pas entre les hommes et les femmes. Parmi les individus traités par statines de puissance modérée, le taux moyen de LDL-C des femmes étaient significativement plus élevé que celui des hommes de +0,15 g/L. En revanche, parmi les individus traités par statines de forte puissance, il n'y avait pas de différence significative du taux de LDL-C entre les deux sexes.

Discussion

En résumé, le taux de LDL-C des femmes était toujours plus élevé que celui des hommes, même après prise en compte de la puissance des statines. Ce résultat défavorable chez les femmes persistait également chez les individus présentant un risque cardiovasculaire très élevé.

Les résultats d'essais cliniques randomisés indiquent qu'un traitement par statine identique produit des réductions identiques des taux de LDL-C dans les deux sexes (152). La différence de taux de LDL-C entre les hommes et les femmes que nous avons observée doit donc être expliquée par d'autres facteurs que l'efficacité du traitement par statines.

Pour tenter d'expliquer ces différences, nos analyses ont été ajustées sur différents facteurs potentiellement associés au taux de LDL-C et au sexe (facteurs biologiques) tels que l'âge,

l'IMC et les maladies thyroïdiennes, ainsi qu'au genre (facteurs sociaux) tels que la profession, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'activité physique. Au-delà de ces différentes caractéristiques (sur lesquelles nous avons ajusté nos analyses), d'autres facteurs peuvent expliquer ces différences.

Tout d'abord, pour les variables liées au sexe, le tour de taille et donc la répartition de la masse grasse n'a pas été inclus dans notre modèle. Au-delà du seul IMC, cela peut expliquer certaines des différences entre les deux sexes (153). Le statut ménopausique des femmes est un autre facteur qui peut avoir une incidence sur le métabolisme lipidique. Des auteurs ont montré que les taux de LDL-C varient avec l'âge chez les femmes. Avant l'âge de 45 ans, leur taux de cholestérol est similaire à celui des hommes. Cette tendance s'inverse ensuite progressivement et les taux de LDL-C des femmes âgées sont plus élevés que ceux des hommes. Ces résultats sont à mettre en relation avec l'augmentation du taux de cholestérol après la ménopause (154,155). Les femmes de notre échantillon sont plus jeunes que les hommes, mais la plupart d'entre elles sont ménopausées (âge moyen : 59 ans). Leurs valeurs de LDL-C plus élevées que celles des hommes pourraient donc s'expliquer en partie par la ménopause. Nous n'avons pas ajusté sur le traitement hormonal de la ménopause ; il pourrait modifier les taux de LDL-C des femmes traitées, mais une très faible proportion de femmes reçoit actuellement ce traitement, qui n'est plus recommandé en France en l'absence de symptômes.

D'autres facteurs liés au genre peuvent également influencer les taux de LDL-C. Les femmes de notre échantillon avaient des emplois moins qualifiés que ceux des hommes, ce qui pourrait entraîner des différences de revenus et donc une alimentation de moins bonne qualité pour les femmes, notamment en ce qui concerne l'effet sur le taux de LDL-C. Nous avons ajusté notre analyse multivariée sur la catégorie socio-professionnelle pour tenir compte de ce facteur, mais il est possible qu'il subsiste des facteurs de confusion résiduels dus à l'absence de prise en compte des aspects éducatifs et financiers de la position sociale. D'autres facteurs toujours associés au genre, comme la perception qu'ont les individus de leur propre risque cardiovasculaire peut différer entre les hommes et les femmes. Les femmes peuvent penser qu'elles sont moins exposées aux maladies cardiovasculaires que les hommes (109) et, par conséquent, se faire moins souvent dépister et traiter (118). De même, des différences de pratiques médicales défavorable aux femmes en fonction du sexe du médecin ont déjà été rapportées dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires

(156,157). Il se peut également que les médecins prescrivent moins souvent des statines aux femmes qu'aux hommes en raison de leur moins bonne tolérance aux statines (158). Malheureusement, l'analyse des données de remboursement ne permet pas de distinguer la part liée aux pratiques des médecins de celle due à des facteurs individuels. Enfin, nous nous sommes concentrés sur l'administration des statines et leur puissance, mais nous n'avons pas pris en compte d'autres aspects du traitement de la dyslipidémie, tels que l'intensification du traitement. Certains auteurs estiment que cela permettrait d'avoir une vision plus juste des pratiques médicales associées au sexe des patients, en prenant en compte l'inertie thérapeutique ou la limitation de l'intensification du traitement en raison d'une mauvaise tolérance (159,160). Au final, nos résultats montrent que le taux de LDL-C des femmes restent plus élevés que ceux des hommes et nécessitent une intensification du traitement.

Notre étude présente d'autres biais de confusion possibles. Nous ne connaissons pas l'HbA1c de nos participants, alors qu'il existe un lien entre le niveau d'HbA1c et de LDL-C. Un diabète non contrôlé peut augmenter les niveaux de LDL-C, et nous ne pouvons pas dire si les valeurs d'HbA1c des femmes diffèrent de celles des hommes. De même, nous n'avons pas pris en compte les antécédents familiaux de dyslipidémie, une différence dans la fréquence de ces antécédents entre les sexes pourrait expliquer une partie des différences de LDL-C. Enfin, bien que les ajustements aient inclus les principaux facteurs de risque cardiovasculaire disponibles, l'absence de prise en compte de la micro-albuminurie pour évaluer l'atteinte micro-vasculaire pourrait être une source de confusion résiduelle dans l'estimation du risque cardiovasculaire.

Notre travail présente plusieurs points forts. Premièrement, les participants ont renseigné des questionnaires médicaux avec des professionnels de santé spécifiquement formé pour cette collecte de données qui comprenait également des mesures standardisées de données cliniques (IMC, pression artérielle) et un prélèvement biologique permettant de mesurer le cholestérol et calculer le LDL-C, plutôt que de travailler sur des données déclaratives ou issues des dossiers médicaux. Deuxièmement, les données relatives à la délivrance de médicaments issues de la base de données de remboursement de la CNAM sont exhaustives. Il en est de même pour les autres données de consommation de soins des médecins libéraux. La seule exception concerne quelques consultations spécialisées dans les hôpitaux publics ; elles ne peuvent être prises en compte car la base de données ne

précise généralement pas la spécialité du médecin, mais ces consultations restent minoritaires dans le système de soins français. Les données manquantes concernent principalement le tabagisme, la consommation d'alcool et l'activité physique, qui ont toutes été imputées. Un point particulier concerne un biais de sélection lié à la participation à la cohorte, avec dans Constances une participation plus élevée chez les hommes diabétiques que chez les femmes diabétiques (sex ratio=2,1). Malgré l'ajustement ou la stratification de nos analyses sur le sexe, cette différence de participation entre les femmes et les hommes pourrait avoir un effet sur nos résultats en réduisant les différences observées entre les sexes dans l'hypothèse où les femmes participantes auraient un meilleur suivi et de meilleurs résultats que les femmes non participantes avec au final un taux de LDL-C plus bas chez les femmes participantes que chez les femmes non participantes. Cependant le taux moyen de LDL-C - 1,09 (0,34) g/L de notre étude est très proche de la médiane de 1,04 g/L rapportée par les médecins dans l'étude française ENTRED (161) réalisée en 2008 auprès de 15 000 Français diabétiques traités pharmacologiquement. Elle est également similaire aux niveaux de LDL de 0,97 g/L pour les hommes et de 1,07 g/L pour les femmes dans une cohorte française de patients diabétiques âgés de 65 ans ou plus et recrutés par leur médecin généraliste (148).

Conclusion

Dans notre échantillon total, la proportion de femmes diabétiques de type 2 traitées par statines est similaire à celle des hommes mais les femmes diabétiques à très haut risque cardiovasculaire reçoivent significativement moins des statines que les hommes diabétiques à très haut risque. Pour un niveau de risque cardiovasculaire équivalent et à un traitement par statines de puissances équivalentes, les niveaux de LDL-C des femmes restent significativement plus élevés que ceux des hommes. Notre étude confirme la nécessité de prescrire aux femmes diabétiques des statines suffisamment puissantes, voire plus puissantes que pour les hommes, si la tolérance le permet, et ce afin de réduire le risque cardiovasculaire résiduel lié à un excès de LDL-C.

Table III.1.0. Description des catégories de statines selon leurs puissances.

Statine de puissance modérée Réduction du LDL-C \leq 40%	Statine de forte puissance Réduction du LDL-C $>$ 40%
Pravastatine 10, 20, 40 mg Simvastatine 10, 20 mg Fluvastatine 20, 40, 80 mg Atorvastatine 10 mg	Simvastatine 40 mg Atorvastatine 20, 40, 80 mg Rosuvastatine 5, 10, 20 mg

Tableau III 1.1. Caractéristiques socio-démographiques et médicales des individus diabétiques.

VARIABLES	TOTAL	NA	HOMMES	NA	FEMMES	NA	p
Sexe	2214	-	1520 (68.7%)	-	694 (31.3%)	-	-
Age a l'inclusion							
< 55 ans	395 (17.8%)	-	235 (15.5%)	-	160 (23.1%)	-	<i>p<0.01</i>
[55-65[968 (43.7%)	-	680 (44.7%)	-	288 (41.5%)	-	
2: 65 ans	851 (38.4%)	-	605 (39.8%)	-	246 (35.4%)	-	
Catégories socio-professionnelles							
Artisan, commer;ant, chef d'entreprise	58 (2.6%)	-	45 (3.0%)	-	13 (2.3%)	-	P<0.01
Cadre, profession intellectuelle supérieure	476 (25.5%)	-	401 (30.9%)	-	75 (13.1%)	-	
Profession intermédiaire	455 (24.3%)	344	315 (24.2%)	221	140 (24.5%)	123	
Employé	444 (23.7%)	-	165 (12.7%)	-	279 (48.9%)	-	
Ouvrier/agriculteur	437 (23.4%)	-	373 (28.7%)	-	64 (11.2%)	-	
Nombre d'ALD a l'inclusion							
0	311 (14.0%)	-	219 (14.3%)	-	92 (13.3%)	-	<i>p=0.37</i>
1	1440 (65.0%)	-	995 (65.5%)	-	445 (64.1%)	-	
2: 2	463 (20.9%)	-	306 (20.1%)	-	157 (22.6%)	-	
Durée du diabète							
< 5 ans	424 (19.2%)	-	280 (18.4%)	-	144 (20.7%)	-	<i>p=0.2</i>
[5 - 10]	501 (22.6%)	541	334 (22.0%)	379	167 (24.1%)	162	
> 10 ans	748 (33.8%)	-	527 (34.7%)	-	221 (31.8%)	-	
Statut tabagique a l'inclusion							
Non-fumeur	780 (35.2%)	-	390 (25.7%)	-	390 (56.2%)	-	p<0.01
Fumeur	249 (11.2%)	140	193 (12.7%)	89	56 (8.1%)	28	
Ancien fumeur	1045 (47.2%)	-	848 (55.8%)	-	197 (28.4%)	-	
Consommation d'alcool (AUDIT)							
Abstinence	196 (8.9%)	-	86 (5.7%)	-	110 (15.9%)	-	<i>p<0.01</i>
Pas d'abus ni dépendance	1370 (61.9%)	241	940 (61.8%)	149	430 (62.0%)	92	
Abus	287 (13.0%)	-	244 (16.1%)	-	43 (6.2%)	-	
Dépendance	120 (5.4%)	-	101 (6.6%)	-	19 (2.7%)	-	
Activité physique [1-7]	4.3	161	4.3	92	4.2	69	<i>p=0.41</i>
Maladie thyroïdienne	273 (12.3%)	110	88 (5.8%)	75	185 (26.7%)	35	p<0.01
Syndrome dépressif (CES-D)	532 (24.0%)	273	290 (19.1%)	168	242 (34.9%)	105	p<0.01
Cardiopathie ischémique	310 (14%)	-	258 (17.0%)	-	52 (7.5%)	-	p<0.01
Accident vasculaire cérébral	114 (5.1%)	-	90 (5.9%)	-	24 (3.5%)	-	p=0.02
Artérite des membres inférieurs (AOMI)	139 (6.3%)	-	114 (7.5%)	-	25 (3.6%)	-	p<0.01
IMC							
<25[288 (13.0%)	-	194 (12.8%)	-	94 (13.5%)	-	<i>p<0.01</i>
[25-30[797 (36.0%)	25	618 (40.7%)	19	179 (25.8%)	6	
30	1104 (49.9%)	-	689 (45.3%)	-	415 (59.8%)	-	
Tour de taille (cm)	103,5	8	104,8	7	100,7	1	p<0.01
Tour de hanches (cm)	105,1	10	103,2	7	109,5	3	p<0.01
Pression artérielle systolique (mmHg)	141 (sd=17.2)	55	143 (sd=16.4)	37	138 (sd=18.4)	18	p<0.01
Pression artérielle diastolique (mmHg)	81 (sd=9.58)	55	82 (sd=9.50)	37	79 (sd=9.67)	18	p<0.01
Cholestérol total (g/L)	1.85 (sd=0.39)	-	1.79 (sd=0.37)	-	1.96 (sd=0.39)	-	p<0.01
Cholestérol HDL (g/L)	0.48 (sd=0.14)	-	0.46 (sd=0.12)	-	0.53 (sd=0.16)	-	p<0.01
Triglycérides (g/L)	1.37 (sd=0.61)	-	1.37 (sd=0.61)	-	1.39 (sd=0.61)	-	<i>p=0.5</i>
Clairance de la créatininémie (ml/min) CKD							
>60	2069 (93.5%)	55	1434 (94.3%)	26	635 (91.5%)	29	<i>p=0.8</i>
[45-60[65 (2.9%)	-	44 (2.9%)	-	21 (3.0%)	-	
<45	25 (1.1%)	-	16 (1.1%)	-	9 (1.3%)	-	
EAL (n-1)	1805 (81.5%)	-	1790 (80.8%)	-	1212 (79.7%)	-	p=0.05
HbA1c • 3 (n-1)	1312 (59.3%)	-	906 (59.6%)	-	406 (58.5%)	-	<i>p=0.65</i>
Nombre de classes de traitements antihypertenseurs							
0	752 (34.0%)	-	505 (33.2%)	-	247 (35.6%)	-	<i>p=0.49</i>
1	572 (25.8%)	-	388 (25.5%)	-	184 (26.5%)	-	
2	579 (26.2%)	-	406 (26.7%)	-	173 (24.9%)	-	
2: 3	311 (14.0%)	-	221 (14.5%)	-	90 (13.0%)	-	
IEC ou ARA 2 (n-1)	1256 (56.7%)	-	914 (60.1%)	-	342 (49.3%)	-	p<0.01
Metformine (Y/N)	1942 (87.7%)	-	1348 (88.7%)	-	594 (85.6%)	-	p=0.05
Insuline (Y/N)	249 (11.2%)	-	164 (10.8%)	-	85 (12.2%)	-	<i>p=0.35</i>
Analogues du GLP1	172 (7.8%)	-	110 (7.2%)	-	62 (8.9%)	-	<i>p=0.2</i>
Inhibiteur de la DDP4	760 (34.3%)	-	519 (34.1%)	-	241 (34.7%)	-	<i>p=0.82</i>
Nombre de consultation avec un médecin Généraliste (n-1)							
Moyenne	6.7 [0-56]	-	6.3 [0-38]	-	7.7 [0-56]	-	p<0.01
Mediane	6.0	-	6.0	-	6.0	-	
Consultation endocrinologue (n-1)	283 (12.8%)	-	154 (10.1%)	-	129 (18.6%)	-	p<0.01
Consultation cardiologue (n-1)	456 (20.6%)	-	314 (20.7%)	-	142 (20.5%)	-	<i>p=0.96</i>

Tableau III.1.2. Taux de LDL-C (g/l) selon le traitement hypolipémiant et le sexe.

	Total	Hommes	Femmes	Analyses bivariées ρ F/H	Analyses multivariées (Beta or OR) F/H	p modele multivarié
Population totale (avec et sans hypolipémiants)						
Population totale	2214	1520	694	-	-	-
LDL-C (g/L) [95%CI]	1.09 [1.07-1.10]	1.05 [1.04-1.07]	1.16 [1.14-1.19]	p<0.01	+0.08 [0.05-0.11] ¹	p<0.001
Individus traités par traitements hypolipémiants (tous types)						
Individus traités par traitements hypolipémiants	1424 (64.3%)	1023 (67.3%)	401 (57.8%)	p <0.01	0.75 [0.60-0.94] ²	p=0.01
LDL-C (g/L) [95%CI]	0.99 [0.97-1.01]	0.96 [0.94-0.98]	1.06 [1.03-1.10]	p <0.01	+0.10 [0.06-0.14] ²	p<0.001
Individus traités par statines						
Individus traités par statines	1284 (58.0%)	918 (60.4%)	366 (52.7%)	p <0.01	0.82 [0.66-1.02] ²	p=0.08
LDL-C (g/L), [95%CI]	0.97 [0.95-0.99]	0.93 [0.91-0.95]	1.04 [1.00-1.08]	p <0.01	+0.11 [0.06-0.15] ²	p<0.001
Individus traités par statines, selon la puissance de la statine						
Individus traités par statines de puissance						
Modérée	664 (51.7%)	466 (50.8%)	198 (54.1%)	p =0.03	0.96 [0.72-1.27] ²	p=0.7
Intense	620 (48.3%)	452 (49.2%)	168 (45.9%)			
LDL-C (g/L) [95%CI]						
Modérée	1.00 [0.98-1.03]	0.97 [0.95-1.00]	1.08 [1.03-1.12]	p <0.01	+0.10 [0.04-0.16] ²	p<0.001
Intense	0.91 [0.89-0.94]	0.89 [0.86-0.91]	0.99 [0.94-1.05]	p <0.01	+0.11 [0.05-0.18] ²	p<0.001

(1) Modèle multivarié ajusté sur l'âge, la CSP, le nombre ALD, la maladie thyroïdienne, la durée du diabète, le tabagisme, l'IMC, l'activité physique, le débit de filtration glomérulaire, l'atteinte des organes cibles, le nombre de classes de traitements antihypertenseurs, administration d'insuline, des statines, des fibrates, consultations avec le médecin généraliste, un endocrinologue ou un cardiologue.

(2) Modèle multivarié ajusté sur l'âge, la CSP, le nombre ALD, la maladie thyroïdienne, la durée du diabète, le tabagisme, l'IMC, l'activité physique, le débit de filtration glomérulaire, l'atteinte des organes cibles, le nombre de classes de traitements antihypertenseurs, administration insuline, consultations avec un médecin généraliste, un endocrinologue ou un cardiologue.

Tableau III.1.3. Taux de LDL-C (g/l) selon le traitement hypolipémiant et le sexe chez les individus à très haut risque cardio-vasculaires.

	Total	Hommes	Femmes	Analyses bivariées <i>p</i> F/H	Analyses multivariées (Beta or OR) F/H	<i>p</i> modele multivarié
Population totale (avec et sans hypolipémiants)						
Population à très haut risque	1613	1136	477			
LDL-C (g/L) [95%CI]	1.05 [1.03-1.07]	1.02 [1.00-1.04]	1.13 [1.09-1.16]	p <0.01	+0.09 [0.06-0.13] ¹	p<0.001
Individus traités par traitements hypolipémiants (tous types)						
Individus traités par traitements hypolipémiants	1152 (71.4)	842 (74.1%)	310 (65%)	p <0.01	0.66 [0.51-0.85] ²	p=0.001
LDL-C (g/L) [95%CI]	0.97 [0.95-0.99]	0.95 [0.93-0.97]	1.04 [1.00-1.08]	p <0.01	+0.10 [0.06-0.14] ²	p<0.001
Individus traités par statines						
Individus traités par statines	1050 (65.1)	766 (67.4)	284 (59.5)	p <0.01	0.72 [0.56-0.92] ²	p=0.01
LDL-C (g/L), [95%CI]	0.95 [0.93-0.97]	0.92 [0.90-0.94]	0.99 [0.95-1.04]	p <0.01	+0.11 [0.06-0.15] ²	p<0.001
Individus traités par statines, selon la puissance de la statine						
Individus traités par statines de puissance						
Modérée	529 (50.3)	378 (49.3)	151 (53.2)	<i>p</i> =0.30	0.84 [0.62-1.13] ²	<i>p</i> =0.26
Intense	521 (49.6)	388 (50.6)	133 (46.8)			
LDL-C (g/L) [95%CI]						
Modérée	0.99 [0.96-1.02]	0.97 [0.93-0.99]	1.06 [1.00-1.11]	p <0.01	+0.10 [0.04-0.16] ²	p=0.001
Intense	0.90 [0.87-0.93]	0.88 [0.85-0.91]	0.96 [0.91-1.02]	p <0.01	+0.11 [0.04-0.17] ²	p=0.001

- (1) Modèle multivarié ajusté pour : sexe, âge, CSP, no. ALD, maladie thyroïdienne, durée du diabète, IMC, administration d'insuline, statines, fibrates, activité physique, consultation d'un médecin généraliste, d'un endocrinologue ou d'un cardiologue l'année précédant l'inclusion.
- (2) Modèle multivarié ajusté pour : sexe, âge, CSP, no. ALD, maladie thyroïdienne, durée du diabète, IMC, administration d'insuline, activité physique, consultation d'un médecin généraliste, d'un endocrinologue ou d'un cardiologue l'année précédant l'inclusion

Tableau III.1.4. Taux de LDL-C (g/l) selon le traitement hypolipémiant et le sexe chez les individus à haut risque cardio-vasculaires.

	Total	Hommes	Femmes	Analyses bivariées p F/H	Analyses multivariées (Beta or OR) F/H	p modele multivarié
Population totale (avec et sans hypolipémiants)						
Population à haut risque	553	354	199			
LDL-C (g/L) [95%CI]	1.19 [1.16-1.22]	1.17 [1.14-1.20]	1.23 [1.18-1.28]	p=0.05	+0.065 [0.01-0.12] ¹	p=0.03
Individus traités par traitements hypolipémiants (tous types)						
Individus traités par traitements hypolipémiants	249 (45.0%)	164 (46.3%)	85 (42.7%)	p =0.46	0.83 [0.56-1.23] ²	p =0.36
LDL-C (g/L) [95%CI]	1.07 [1.03-1.11]	1.04 [1.00-1.08]	1.14 [1.05-1.22]	p =0.02	+0.11 [0.01-0.20] ²	p=0.03
Individus traités par statines						
Individus traités par statines	213 (38.5%)	136 (38.4%)	77 (38.7%)	p =1	0.94 [0.62-1.41] ³	p =0.76
LDL-C (g/L), [95%CI]	1.04 [0.99-1.09]	0.99 [0.98-1.04]	1.13 [1.04-1.23]	p =0.002	+0.13 [0.03-0.24] ²	p=0.01
Individus traités par statines, selon la puissance de la statine						
Individus traités par statines de puissance						
Modérée	121 (56.8%)	78 (57.4%)	43 (55.8%)	p =0.94	0.92 [0.50-1.75]	p =0.81
Intense	92 (43.2%)	58 (42.6%)	34 (44.2%)			
LDL-C (g/L) [95%CI]						
Modérée	1.06 [1.00-1.11]	1.01 [0.95-1.07]	1.16 [1.05-1.26]	p =0.01	+0.15 [0.02-0.27] ²	p=0.02
Intense	1.01 [0.93-1.09]	0.96 [0.87-1.03]	1.10 [0.93-1.28]	p =0.07	+0.12 [0-0.31] ²	p=0.20

(1) Modèle multivarié ajusté pour : sexe, âge, CSP, no. ALD, maladie thyroïdienne, durée du diabète, IMC, administration d'insuline, statines, fibrates, activité physique, consultation d'un médecin généraliste, d'un endocrinologue ou d'un cardiologue l'année précédant l'inclusion.

(2) Modèle multivarié ajusté pour : sexe, âge, CSP, no. ALD, maladie thyroïdienne, durée du diabète, IMC, administration d'insuline, activité physique, consultation d'un médecin généraliste, d'un endocrinologue ou d'un cardiologue l'année précédant l'inclusion.

Objectif n° 2

Contexte

L'intérêt du contrôle des principaux facteurs de risque cardiovasculaire pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaires dans la population des individus diabétiques de type 2 est bien établi, avec un niveau de preuve élevé. Pour la pression artérielle, chaque réduction de 10 mmHg de pression artérielle systolique en dessous de 140 mmHg réduit la survenue d'événements cardiovasculaires de 11% et la mortalité toute cause de 13% (53). Un meilleur contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires au cours des dernières années a ainsi conduit à une diminution de la morbi-mortalité chez les individus diabétiques (13,162). Néanmoins, cette diminution a été moins importante chez les femmes diabétiques que chez les hommes diabétiques (20). Les risques relatifs d'événements cardio-vasculaires et de décès par maladies cardiovasculaires ou de décès toutes causes restent plus élevés chez les femmes diabétiques que chez les hommes, et particulièrement chez les femmes jeunes (45). Une partie de ces différences peut être due à un meilleur contrôle des facteurs de risque chez les hommes diabétiques que chez les femmes en particulier pour le LDL-C ou l'hypertension artérielle (54,55). Par ailleurs, les traitements pharmacologiques employés pour parvenir au contrôle des facteurs de risques cardio-vasculaires peuvent être différents selon le sexe.

Nous rappelons notre hypothèse que les femmes diabétiques hypertendues ont moins souvent que les hommes un traitement antihypertenseur de la classe des inhibiteurs du SRA en première ligne et que cette différence s'atténue en cas de polymédication antihypertensive dans la mesure où il existe un nombre limité de classes d'antihypertenseurs.

Notre objectif principal est d'étudier chez les individus diabétiques la délivrance des traitements par inhibiteurs du SRA en fonction du sexe et du nombre de traitements antihypertenseurs utilisés.

MÉTHODE SPECIFIQUE A L'OBJECTIF

La population

La population d'étude comprend les sujets diabétiques de type 2 traités pharmacologiquement depuis au moins 2 ans à l'inclusion. Parmi eux, nous avons réalisé nos analyses uniquement chez les individus ayant eu la délivrance d'au moins un antihypertenseur l'année précédant leur inclusion.

Variable d'intérêt

La variable d'intérêt principale était la délivrance d'au moins une boîte d'inhibiteur du SRA (IEC ou ARA2) l'année précédant l'inclusion, codée en « oui/non ».

Variabes explicatives

Les variables explicatives sont celles décrites dans la partie méthode générale.

Analyses statistiques

Dans un premier temps, nous avons décrit la population d'étude et comparé en fonction du sexe les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents médicaux, le parcours de soins ainsi que les traitements antidiabétiques et hypolipémiants délivrés.

Dans un second temps nous avons décrit les traitements antihypertenseurs délivrés puis nous les avons comparés selon le sexe. Nous avons tout d'abord étudié le nombre de classes pharmacologiques d'antihypertenseurs délivrées, puis les classes délivrées (inhibiteurs du SRA, diurétiques, B-Bloquants, inhibiteurs calciques autres traitements antihypertenseurs), d'une part quel que soit le nombre de classes d'antihypertenseurs délivrées, et d'autre part en monothérapie anti-hypertensive, bi puis trithérapie anti-hypertensive ou au-delà.

Dans un troisième temps, nous avons réalisé des analyses bi puis multivariées examinant les associations entre la variable d'intérêt principale et les variables explicatives. Les variables d'ajustement retenues pour le modèle multivarié étaient les caractéristiques individuelles significativement associées à la délivrance d'un inhibiteur du SRA dans l'analyse bi-variée ($p < 0,05$) ou pertinentes selon la littérature comme l'âge, la CSP, le nombre d'ALD, la durée du diabète, la prise d'insuline, les consultations chez un médecin généraliste, un endocrinologue ou un cardiologue l'année précédant l'inclusion, les antécédents cardio-vasculaires (IDM, AVC ou AOMI) et la clairance de la créatininémie (56).

Dans un 4^{ème} temps nous avons réalisé des analyses multivariées avec le même modèle que le précédent, en stratifiant sur le nombre de traitements antihypertenseurs délivrés (mono, bi ou trithérapie et plus) et non plus en ajustant sur celui-ci.

Pour finir, nous avons réalisé des analyses bi-variées supplémentaires entre la délivrance d'un inhibiteur du SRA et le sexe et après stratification sur la présence ou non d'une coronaropathie, car la coronaropathie est une indication spécifique fréquente à un traitement par inhibiteur du SRA et que les femmes ont moins de coronaropathie que les hommes. Nous avons également réalisé un test d'interaction entre la présence d'une coronaropathie et le sexe.

Résultats

Parmi les 2541 patients diabétiques de la population totale, 1768 (69,5%) étaient des hommes et 773 (30,4%) des femmes. La proportion d'individus diabétiques avec délivrance d'au moins un antihypertenseur était de 68,8% (n=1742). Parmi eux, 1232 (69,7%) étaient des hommes et 510 (29,3%) des femmes (p=0,07).

Parmi les individus avec délivrance d'antihypertenseur, l'âge moyen était de 61,9 ans (sd=6,5) ans, celui des femmes 61,2 ans (sd=6,97) ans et celui des hommes 62,3 ans (sd=6,3) (p=0,003) (tableau III. 2.1). La pression artérielle systolique des femmes était inférieure à celle des hommes (140,3 mmHg versus 144,1 mmHg ; p<0,001), tout comme la pression artérielle diastolique (80,1 versus 81,9 mmHg ; p<0,001).

Les traitements du diabète et la prise d'insuline n'étaient pas différents entre les sexes. En ce qui concerne les parcours de soins, les femmes consultaient plus que les hommes le médecin généraliste (p<0,001) et l'endocrinologue (18% versus 10,6%, p<0,001). Il n'y avait pas de différence concernant la consultation chez le cardiologue.

En termes de traitements antihypertenseurs, le nombre de classes d'antihypertenseurs utilisées chez les hommes et les femmes n'étaient pas différents (p=0,46) (tableau III.2.2). Indépendamment du nombre de classes d'antihypertenseurs délivrées, les femmes avaient moins souvent de délivrance d'inhibiteurs du SRA que les hommes (75,5% versus 87,3% ; p<0,001) et plus souvent une prescription de diurétiques (49,4% versus 43% ; p=0,017).

Pour les individus en monothérapie, les femmes avaient significativement moins d'inhibiteur du SRA que les hommes (58,9% versus 72,8%, p<0,001), ce qui était

également le cas en bithérapie (75,6% versus 91,7% ; $p < 0,001$). En trithérapie et au-delà, les femmes avaient moins souvent d'inhibiteur du SRA que les hommes mais cette différence n'était pas significative (94,2% versus 97,1% ; $p = 0,16$).

En analyse multivariée chez tous les individus ayant une délivrance d'antihypertenseurs, les femmes avaient significativement moins souvent de délivrance de traitement par inhibiteurs du SRA que les hommes (OR=0,39 [0,27-0,56] ; $p < 0,001$) (tableau 2.3).

En analyses multivariées stratifiées sur le nombre de classes d'antihypertenseurs, les femmes recevaient significativement moins souvent d'inhibiteur du SRA que les hommes en monothérapie (OR=0,49 [0,29-0,83] ; $p < 0,001$) et bi thérapie (OR=0,29 [0,15-0,56] ; $p < 0,001$) ; cette différence n'était pas significative en trithérapie et au-delà (tableau III.2.4).

Chez les individus sans coronaropathie, les femmes avaient significativement moins souvent d'inhibiteur du SRA que les hommes (75,2% versus 87,9%, $p < 0,001$). Chez les coronariens, cette différence n'était pas significative (77,7% versus 85,2%, $p = 0,23$). Le test d'interaction entre le traitement par inhibiteur du SRA, le sexe et l'existence d'une coronaropathie n'était pas significatif $p = 0,33$ (tableau III.2.5 et tableau III.2.6).

Discussion

Résultats principaux

Notre étude a montré que les femmes diabétiques avaient significativement moins souvent de délivrance d'inhibiteurs du SRA que les hommes diabétiques. Lorsque l'on examine les délivrances d'inhibiteurs du SRA selon le nombre de classes d'antihypertenseurs délivrées, les femmes diabétiques ont toujours moins d'inhibiteurs du SRA que les hommes en mono et bithérapie anti-hypertensives, mais ce résultat n'est plus retrouvé chez les individus ayant 3 classes ou plus d'antihypertenseurs.

Dans notre échantillon de diabétiques traités par antihypertenseurs, la pression artérielle systolique des femmes diabétiques était significativement plus basse que celles des hommes. Dans la littérature, les résultats concernant le contrôle de l'HTA montrent généralement une pression artérielle systolique plus élevée chez les femmes diabétiques (54). Les femmes diabétiques de notre échantillon étaient également mieux contrôlées comparativement aux hommes en matière de PA diastolique.

La proportion de femmes avec une délivrance d'au moins un traitement antihypertenseur n'était pas différente de celui des hommes. Mais, quel que soit le nombre de classes d'antihypertenseurs délivrées, les femmes diabétiques de notre échantillon avaient

significativement moins de délivrance d'inhibiteurs du SRA que les hommes, ce qui est rapporté couramment dans la littérature chez les diabétiques (54,126) comme en population générale (163). Nous avons aussi montré que la délivrance des traitements antihypertenseurs était différente selon le nombre de classes d'antihypertenseurs délivrées : en mono et bithérapie les femmes avaient moins d'inhibiteurs du SRA que les hommes. C'est seulement au stade de la trithérapie ou au-delà qu'il n'y a plus de différence de délivrance d'inhibiteur du SRA entre les femmes et les hommes. Ce résultat témoigne d'un retard dans la prescription du traitement de référence par inhibiteurs du SRA, qui, selon les recommandations (5,7,64,150), devrait être prescrit en première ou en seconde ligne au plus tard. Ce retard pourrait, en cas de prise prolongée d'une monothérapie ou bithérapie pendant plusieurs années, être préjudiciable aux jeunes femmes dont l'hypertension artérielle est débutante et chez qui il a été montré que le RR de mortalité CV était particulièrement élevé (41).

Les raisons d'une prescription plus faible d'inhibiteurs du SRA chez les femmes que chez les hommes sont peu évidentes. Parmi les explications potentielles, on peut citer les biais de prescription liés au fait que les maladies cardio-vasculaires sont des maladies plus souvent observées chez les hommes (156) (157). Concernant la tolérance, en trithérapie antihypertensive, la quasi-totalité des femmes et des hommes sont traités par inhibiteurs du SRA sans différence significative entre les sexes. Ce résultat est en défaveur d'une mauvaise tolérance des inhibiteurs du SRA. Cependant la toux sous IEC est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (164). Dans cette situation, il est recommandé de substituer le traitement IEC par un ARA2 qui ne présente pas cet effet indésirable, et c'est au cours de ce changement que pourrait survenir l'utilisation d'une autre classe pharmacologique moins appropriée en mono ou bithérapie. Une autre hypothèse est que lorsque l'hypertension artérielle est préexistante au diabète, le traitement antihypertenseur initial, qui n'est pas nécessairement un inhibiteur du SRA, n'est pas modifié lors de l'apparition du diabète, notamment si ce traitement est bien toléré et que l'objectif thérapeutique est atteint. Pour finir, la grossesse qui contre-indique l'utilisation des inhibiteurs du SRA ne concerne pas les femmes diabétiques de notre échantillon qui ont en moyenne 61 ans.

Dans notre modèle multivarié non stratifié sur le nombre de traitements antihypertenseurs, la coronaropathie apparaît comme un frein à la prescription d'un inhibiteur du SRA. Ce résultat inattendu peut s'expliquer par le fait que les coronariens ont, notamment en

monothérapie, plus souvent de délivrance de bêta-bloquants que les non coronariens (annexe 2), si bien qu'a nombre de classes de traitements antihypertenseurs identiques, les coronariens ont un risque plus important de ne pas avoir un inhibiteur du SRA. Cette hypothèse est confirmée par les analyses stratifiées par classes d'antihypertenseurs ou la présence d'une coronaropathie, qui était inversement associée à la délivrance d'un inhibiteur du SRA en monothérapie, devient positivement associée en bithérapie à la délivrance d'un inhibiteur du SRA et la différence n'apparaît plus significative en trithérapie.

Nous pouvons remarquer que la classe des traitements par bêta-bloquants était fréquemment délivrée, ce qui est surprenant pour ce traitement qui peut masquer les hypoglycémies induites par certains traitements contre le diabète. Les premières inclusions remontent à 2012 soit à plus de 10 ans, et ces résultats peuvent être la conséquence d'un référentiel ancien où les bêta-bloquants avaient la même place que les autres classes pharmacologiques dans le traitement de l'hypertension artérielle en France (165). En Suède, sur la même période, on observe la même tendance dans la répartition des classes pharmacologiques anti-hypertensives chez les diabétiques (163). Les bêta-bloquants peuvent aussi avoir une indication dans le traitement de fond de la migraine qui est plus fréquente chez les femmes que les hommes (166), ce qui pourrait être une des raisons pour laquelle les bêta-bloquants représentent la deuxième classe délivrée en monothérapie chez les femmes alors qu'elles ont moins souvent de coronaropathie que les hommes (ou un traitement par bêta-bloquant est recommandé).

Enfin, nous pouvons remarquer qu'en bithérapie, les femmes ont significativement plus souvent que les hommes des associations non adaptées comme l'association par «bêta-bloquant-diurétiques» ou «inhibiteurs calciques et diurétiques», ou «inhibiteurs calciques et bêta-bloquants» à la place des associations recommandées en bithérapie dans les différentes recommandations associant un inhibiteur du SRA un autre antihypertenseur comme un inhibiteur calcique ou un diurétique (5).

Forces et limites

Nous avons pu prendre en compte de nombreuses données, socio-économiques, cliniques, biologiques, et des données de remboursement. En revanche, nous ne pouvons pas déterminer avec certitude que la délivrance d'un traitement antihypertenseur corresponde

a la presence d'une hypertension arterielle car quelques situations peuvent justifier la prescription d'un traitement de la classe des antihypertenseurs en l'absence d'hypertension arterielle comme la migraine, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie ou une maladie rénale. Toutefois, ces situations ne modifieraient pas le sens de nos résultats car hormis la migraine, ces pathologies sont moins fréquentes chez les femmes diabétiques de notre échantillon et elles justifient par ailleurs la prescription d'un inhibiteur du SRA.

Nous n'avons pas différencié les IEC des ARA2 puisqu'ils sont recommandés de manière indifférente et considérés comme interchangeables en raison de leur efficacité similaire.

Par ailleurs, les résultats sur la supériorité des inhibiteurs du SRA comparativement aux autres classes anti-hypertensives pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire ou totale sont discordantes chez les diabétiques (53,167).

Enfin, nous ne disposons pas de l'HbA1c mais l'équilibre du diabète n'a pas de lien direct avec le choix du traitement antihypertenseur prescrit.

Perspectives

Une analyse de la trajectoire des traitements antihypertenseurs délivrés avant et après l'apparition du diabète permettrait de tester l'hypothèse selon laquelle les traitements antihypertenseurs des femmes diabétiques en mono ou bithérapie reflète les prescriptions d'antihypertenseurs antérieures à l'apparition du diabète.

Conclusion

Les femmes diabétiques avec délivrance d'antihypertenseurs ont moins souvent un inhibiteur du SRA que les hommes en mono et bithérapie, témoignant d'un retard de prescription d'un inhibiteur du SRA qui pourrait perdurer plusieurs années au début de leur traitement contre l'hypertension artérielle. Or, les femmes diabétiques ont un risque relatif de décès par maladie cardiovasculaire supérieur à celui des hommes diabétiques, notamment les plus jeunes. Nos résultats suggèrent que les praticiens doivent prêter davantage attention aux soins délivrés aux femmes diabétiques, a fortiori en prévention primaire, pour mettre un terme à une gestion différente des facteurs de risque cardio-vasculaire selon le sexe et réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaires des femmes diabétiques.

Tableau III.2.1. Caractéristiques de la population de diabétiques hypertendus.

VARIABLES	TOTAL	NA	HOMMES	NA	FEMMES	NA	P H/F
Sexe	1742		1232 (69,7%)		510 (29,3%)		
Age à l'inclusion							
< 55 ans	240 (13,8%)		148 (12,0%)		92 (18,0%)		0,004
[55-65[789 (45,3%)	-	571 (46,3%)	-	218 (42,7%)	-	
≥65 ans	713 (40,9%)		513 (41,6%)		200 (39,2%)		
Origine géographique							
Europe	1523 (89,9%)	47	1089 (90,1%)	23	434 (89,3%)	24	0,074
Afrique du Nord	88 (5,2%)		69 (5,7%)		19 (3,9%)		
Afrique sub-saharienne	44 (2,6%)		26 (2,2%)		18 (3,7%)		
Autre	40 (2,4%)		25 (2,1%)		15 (3,1%)		
Diplôme							
Pas de diplôme ou brevet	384 (22,9%)	67	225 (19,0%)	45	159 (32,6%)	22	<0,001
CAP-BEP	557 (33,3%)		437 (36,8%)		120 (24,6%)		
BAC	246 (14,7%)		162 (13,6%)		84 (17,2%)		
BAC +2 ou 3	244 (14,6%)		171 (14,4%)		73 (15,0%)		
BAC ≥4	244 (14,6%)		192 (16,2%)		52 (10,7%)		
Catégorie socio-professionnelle - CSP							
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	50 (3,4%)	273	38 (3,6%)	178	12 (2,9%)	95	<0,001
Cadre, profession intellectuelle supérieure	348 (23,7%)		296 (28,1%)		52 (12,5%)		
Profession intermédiaire	378 (25,7%)		285 (27,0%)		93 (22,4%)		
Employé	335 (22,8%)		131 (12,4%)		204 (49,2%)		
Ouvrier/agriculteur	358 (24,4%)		304 (28,8%)		54 (13,0%)		
Nombre d'ALD à l'inclusion							
0	198 (11,4%)	-	144 (11,7%)	-	54 (10,6%)	-	0,44
1	1119 (64,3%)		797 (64,7%)		322 (63,1%)		
≥2	424 (24,4%)		290 (23,6%)		134 (26,3%)		
ALD diabète	1409 (80,9%)	-	982 (79,7%)	-	427 (83,7%)	-	0,06
ALD insuffisance cardiaque	68 (3,9%)	-	53 (4,3%)	-	15 (2,9%)	-	0,23
ALD maladie rénale chronique	7 (0,4%)	-	6 (0,5%)	-	1 (0,2%)	-	0,64
Durée du diabète à l'inclusion							
<5 ans	282 (21,9%)	454	188 (20,9%)	332	94 (24,2%)	122	0,35
[5-10[384 (29,8%)		268 (29,8%)		116 (29,9%)		
≥10 ans	622 (45,3%)		444 (49,3%)		178 (45,9%)		
Santé perçue par rapport à une personne du même âge							
Très bonne	201 (12,4%)		163 (14,2%)		38 (8,0%)		<0,001
Bonne	406 (25,0%)	97	310 (27,0%)	84	96 (20,2%)	34	
Moyenne	449 (27,6%)		306 (26,7%)		143 (30,0%)		
Mauvaise	568 (35,0%)		369 (32,1%)		199 (41,8%)		
Statut tabagique à l'inclusion							
Non-fumeur	578 (35,5%)	113	297 (25,6%)		281 (59,9%)		<0,001
Fumeur	191 (11,7%)		154 (13,3%)	72	37 (7,9%)	41	
Ancien fumeur	860 (52,8%)		709 (61,1%)		151 (32,2%)		
Alcohol consumption (AUDIT)							
Abstinence	149 (9,7%)	206	66 (6,0%)	132	83 (19,0%)	74	<0,001
Pas d'abus ni dépendance	1068 (69,5%)		759 (69,0%)		309 (70,9%)		
Abus	224 (14,6%)		197 (17,9%)		27 (6,2%)		
Dépendance	95 (6,2%)		78 (7,1%)		17 (3,9%)		
Activité physique [1-7]	4,27 (1,64)	144	4,31 (1,64)	83	4,18 (1,64)	61	0,14
Hba1C déclarée	6,93% (1,22)	933	7,01 (1,28)	666	6,76 (1,04)	267	0,01
Cardiopathie ischémique (n-1)	352 (79,8%)	-	298 (24,2%)	-	54 (10,6%)	-	<0,001
Accident vasculaire cérébral (n-1)	116 (6,7%)	-	90 (7,3%)	-	26 (5,1%)	-	0,11
Artérite des membres inférieurs (AOMI)	130 (7,5%)	-	106 (8,6%)	-	24 (4,7%)	-	<0,001
Au moins une atteinte macro-vasculaire (n-1)	476 (27,3%)	-	391 (31,7%)	-	85 (16,7%)	-	<0,001
IMC							
<25	163 (9,5%)	24	119 (9,8%)	16	44 (8,8%)	8	<0,001
[25-30[585 (34,1%)		467 (38,4%)		118 (23,5%)		
≥30	970 (56,5%)		630 (51,8%)		340 (67,7%)		
Mean SBP	143 (17,0)	44	144,1 (16,5)	33	140,3 (17,9)	11	<0,001
Mean DBP	81,4 (9,75)	44	81,92 (9,69)	33	80,14 (9,8)	11	<0,001
LDL g/L	1,04 (0,34)	236	1,00 (0,33)	185	1,12 (0,35)	51	<0,001
Clairance de la créatininémie (ml/min) - CKD							
>60	1538 (93,7%)	100	1098 (93,8%)	61	440 (93,4%)	39	0,68
[45-60[73 (4,4%)		53 (4,5%)		20 (4,2%)		
≤45	31 (1,9%)		20 (1,7%)		11 (2,3%)		
Mircoalbuminurie/creatininurie R≥3 mg/mmol	113 (20,6%)	1194	83 (21,5%)	846	30 (18,5%)	348	0,43
Traitements hypolipémiants à l'inclusion	1288 (73,9%)		946 (76,8%)		342 (67,1%)		<0,001
Traitement diabète une année à l'inclusion							
ADO	1402 (80,5%)		994 (80,7%)		408 (80,0%)		0,76
ADO+insuline	148 (8,5%)		106 (8,6%)		42 (8,2%)		
ADO+analogue du GLP1	96 (5,5%)		66 (5,4%)		30 (5,9%)		
ADO+insuline+analogue du GLP1	65 (3,7%)		42 (3,4%)		23 (4,5%)		
Insuline + analogue GLP1 sans ADO	1 (0,1%)		1 (0,1%)		0		
Insuline seule	8 (1,6%)		22 (1,8%)		6 (1,2%)		
Analogue GLP1 seul	2 (0,1%)		1 (0,1%)		1 (0,2%)		
Traitement par insuline à l'inclusion	1500 (86,1%)		171 (13,9%)		71 (13,9%)		1
Nombre de consultations en MG							<0,001
0	108 (6,2%)		74 (6,0%)		34 (6,7%)		
1-4	602 (34,6%)		467 (37,9%)		135 (26,5%)		
5 ou plus	1032 (59,2%)		691 (56,1%)		341 (66,9%)		
Endocrinologue (n-1)	222 (12,7%)	-	130 (10,6%)	-	92 (18%)	-	<0,001
Cardiologue (n-2)	652 (37,4%)	-	466 (37,8%)	-	186 (36,5%)	-	0,63
Ophthalmologiste (n-2)	650 (37,3%)	-	445 (36,1%)	-	205 (40,2%)	-	0,12

Table III.2.2. Répartition des traitements antihypertenseurs parmi les diabétiques hypertendus.

	TOTAL		HOMMES		FEMMES		P H/F
Traitements anti-hypertenseurs	1742 (68.6%)	-	1232 (69.7%)	-	510 (66%)	-	0,07
Nombre de classes de traitements antihypertenseurs		-		-		-	0,46
1	583 (22.9%)		408 (23.1%)		175 (22.6%)		
2	592 (23.3%)		412 (23.3%)		180 (23.3%)		
2:3	567 (22.3%)		412 (23.3%)		155 (20.1%)		
IEC or ARA2 si HTA traitée	1460 (83.8%)	-	1075 (87.3%)	-	385 (75.5%)	-	<0.001
Diurétiques	782 (44.9%)		530 (43%)		252 (49.4%)		0.017
B-bloquants	666 (38.2%)	-	468 (38%)	-	198 (38.8%)	-	0.78
Inhibiteurs calciques	611 (35,1%)		442 (35,9%)		169 (33,1%)		0.30
Autre traitement HTA	122 (7.0%)	-	93 (7.5%)	-	29 (5.7%)	-	0.16
Traitement en monothérapie							
IEC-ARA2	400 (68.6%)	-	297 (72.8%)	-	103 (58.9%)	-	<0.01
Inhibiteurs calciques	41 (7%)	-	30 (7.4%)	-	11(6.3%)	-	0.77
Diurétiques	26 (4.5%)		9 (2.2%)		17 (9.7%)		<0.01
B-Bloquants	108 (18.5%)		68 (16.7%)		40 (22.9%)		0.09
Autres	8 (1.4%)		4 (1%)		4 (2.3%)		0.24
Traitements en bi-thérapie							
IEC-ARA2	514 (86.8%)	-	378 (91.7%)	-	136 (75.6%)	-	<0.001
Inhibiteurs calciques	183 (30.9%)	-	123 (29.9%)	-	60(33.3%)	-	0.45
Diurétiques	268 (45.3%)		170 (41.3%)		98 (54.4%)		<0.001
B-Bloquant	194 (32.8%)		135 (32.8%)		59 (32.8%)		1
Autres	25 (4,2%)		18 (4,3%)		7 (3,8%)		0,08
Type de bithérapie (n=592)							
IEC/RA2 et diurétiques	209 (35,3%)		144 (35%)		65 (36,1%)		0,85
IEC/ARA2 et bloquant	136 (23%)		109 (26,5%)		27 (15%)		0,003
IEC/ARA2 et inhibiteurs calciques	155 (26,2%)		113 (27,4%)		42 (23,3%)		0,34
B-bloquants et diurétiques	41 (6,9%)		19 (4,6%)		22 (12,2%)		0,001
Inhibiteurs calciques et diurétiques	10 (1,7%)		3 (0,7%)		7 (3,9%)		0,01
Inhibiteurs calciques et b-bloquants	16 (2,7%)		6 (1,5%)		10 (5,6%)		0,009
Traitements en tri-thérapie ou plus							
IEC-ARA2	546 (96.3%)	-	400 (97.1%)	-	146 (94.2%)	-	0.16
Inhibiteurs calciques	387 (68.3%)	-	289 (70.1%)	-	98 (63.3%)	-	0.13
Diurétiques	488 (86.1%)		351 (85.2%)		137 (88.4%)		0.39
B-Bloquants	364 (64.2%)		265 (64.3%)		99 (63.9%)		1
Autres	89 (15,6%)		71 (17,2%)		18 (11,6%)		0,10

Tableau III.2.3. Facteurs associés à la délivrance d'un inhibiteur du SRA (analyse multivariée imputée).

VARIABLES		
Sexe (F/H)	0.39 (0.27-0.56)	<0.001
Age à l'inclusion		
< 55 ans	Ref	0.40
[55-65[1.07 (0.69-1.65)	
≥65 ans	0.94 (0.58-1.51)	
Catégorie socio-professionnelle (CSP)		
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	Ref	0.40
Cadre, profession intellectuelle supérieure	0.69 (0.26-1.82)	
Profession intermédiaire	0.85 (0.31-2.32)	
Employé	0.83 (0.31-2.21)	
Ouvrier/agriculteur	0.62 (0.22-1.71)	
Statut tabagique à l'inclusion		
Non-fumeur	Ref	
Fumeur	1.39 (0.83-2.32)	0.22
Ancien fumeur	1.24 (0.89-1.73)	
Nombre d'ALD avant l'inclusion		
0	Ref	0.07
1	0.91 (0.58-1.44)	
2 ou plus	0.63 (0.37-1.07)	
Durée du diabète à l'inclusion		
< 5 ans	Ref	<0.001
[5 - 10]	1.87 (1.20-2.91)	
>10 ans	2.09 (1.42-3.08)	
Cardiopathie ischémique à l'inclusion	0.64 (0.43-0.94)	0.03
Accident vasculaire cérébral à l'inclusion	0.93 (0.52-1.67)	0.82
Artérite des membres inférieurs (AOMI) à l'inclusion	0.96 (0.52-1.76)	0.90
Pression artérielle systolique (mmHg)	1,00 (0.99-1.01)	0.13
LDL (g/L) à l'inclusion	1.41 (0.89-2.23)	0.13
Microalbuminurie/créatininurie (mg/mmol)	1.07 (0.49-2.32)	0.85
Clairance de la créatininémie (ml/mn) à l'inclusion	1.00 (0.99-1.01)	0.86
Nombre de classes de traitements anti-hypertenseurs		
1	Ref	<0.001
2	3.37 (2.45-4.63)	
3 ou plus	15.1 (9.2-25.0)	
Traitement hypolipémiants (n-1)	0.97 (0.69-1.37)	0.88
Insuline (n-1)	1.27 (0.79-2.04)	0.32
Nombre de consultations avec le MT		
0	Ref	0.34
1-4	1.34 (0.72-2.47)	
5 ou plus	1.23 (0.68-2.24)	
Endocrinologue (n-1)	1.04 (0.67-1.61)	0.85
Cardiologue (n-2)	0.94 (0.70-1.28)	0.73

Tableau III.2.4. Facteurs associés à la délivrance d'un inhibiteur du SRA. Analyses multivariées imputées stratifiées sur le nombre de classes de traitements antihypertenseurs.

VARIABLES	MONO THERAPIE HTA (n=583)		BI THERAPIE HTA (n=592)		TRI THERAPIE HTA (n=567)	
	OR	p	OR	p	OR	p
Sexe (F/H)	0.49 (0.29-0.83)	<0.001	0.29 (0.15-0.56)	<0.001	0.30 (0.08-1,05)	0,06
Age à l'inclusion						
< 55 ans	Ref	0,99	Ref	0,93	Ref	0,99
[55-65[1.02 (0.57-1.81)		0,98 (0.40-2,38)		1.92 (0.48-7,7)	
◆65 ans	1,02 (0.54-1.92)		0,89 (0.35-2,23)		1,35 (0,31-5,9)	
Catégorie socio-professionnelle (CSP)						
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	Ref	0.66	Ref	0,55	Ref	0,32
Cadre, profession intellectuelle supérieure	0.55 (0.14-2.11)		1,59 (0.32-7,94)		1,58 (0-inf)	
Profession intermédiaire	0.80 (0.20-3.07)		1,19 (0.26-5,47)		4,87 (0-inf)	
Employé	0.55 (0.15-2.06)		2,33 (0.49-11,00)		3,23 (0-inf)	
Ouvrier/agriculteur	0.63 (0.15-2,53)		1,45 (0.28-7,39)		9,07 (0-inf)	
Statut tabagique à l'inclusion						
Non-fumeur	Ref		Ref		Ref	0,66
Fumeur	1.61 (0.78-3.32)	0.39	1.13 (0.47-2,70)	0,32	1.60 (0.16-15,7)	
Ancien fumeur	1.22 (0.77-1.93)		1.57 (0.85-2,87)		0,67 (0.20-2,19)	
Nombre d'ALD avant l'inclusion						
0	Ref	0.04	Ref		Ref	0,66
1	1,04 (0.57-1.87)		1,04 (0.45-2,40)	0,90	0,42 (0.04-3,94)	
2 ou plus	0.54 (0.26-1.11)		0.89 (0.34-2,33)		0,64 (0.05-7,26)	
Durée du diabète à l'inclusion						
< 5 ans	Ref	<0.001	Ref	0,09	Ref	
[5 - 10]	1.81 (1.00-3,29)		2,04 (0,90-4,60)		3,24 (0,66-17,60)	0,12
>10 ans	2.26 (1.32-3.86)		2.07 (1.01-4,27)		4,18 (0,97-17,87)	
Cardiopathie ischémique à l'inclusion	0.31 (0.17-0.55)	<0.001	1,79 (0.79-4,08)	0,16	0.59 (0.16-2,13)	0,42
Accident vasculaire cérébral à l'inclusion	0.72 (0.32-1.61)	0.42	1,69 (0.47-6,01)	0.41	0.88 (0.08-9,42)	0,92
Artérite des membres inférieurs (AOMI) à l'inclusion	0.71 (0.29-1.74)	0.45	0.96 (0.30-3,02)	0.95	9x10.6 (0-inf)	0,98
Pression artérielle systolique (mmHg)	1,01 (0,99-1,02)	0.14	1,01 (0,99-1,03)	0.14	0,97 (0,95-1,01)	0.06
LDL (g/l) à l'inclusion	1.32 (0.69-2.49)	0.38	1.16 (0.50-2,68)	0.72	3,80 (0.75-19,17)	0.10
Microalbuminurie/créatininurie (mg/mmol)	0,96(0.25-3,68)	0.96	1,11(0.0,39-3,10)	0.83	1,71 (0.20-14,06)	0,60
Clairance de la créatininémie (ml/mn) à l'inclusion	0,99(0.99-1.00)	0.49	1,01 (0.99-1.03)	0,09	0,98 (0.95-1.02)	0.52
Traitement hypolipémiant (n-1)	0.85 (0.53-1.37)	0.51	0.93 (0.49-1,76)	0.83	2,56 (0.80-8,19)	0.11
Insuline (n-1)	1.38 (0.70-2.70)	0.33	1.01 (0.43-2.36)	0.98	1.18 (0.22-6,29)	0.84
Nombre de consultations en MG						
0	Ref	0,99	Ref		Ref	0,17
1-4	1.01 (0.42-2.44)		2,08 (0.68-6,33)	0,17	2,40 (0.43-13,16)	
5 ou plus	1.02 (0.42-2.45)		1.19 (0.42-3,39)		4,21 (0.84-20,98)	
Endocrinologue (n-1)	1.01 (0.56-1.83)	0.95	0,92 (0.41-2,07)	0.95	2,72 (0.28-20,9)	0.38
Cardiologue (n-2)	0.90 (0.59-1.37)	0.64	0.87 (0.50-1.52)	0.64	2,02 (0.66-6,17)	0.21

Tableau III.2.5. Délivrance d'un inhibiteur du SRA en fonction du sexe et de la présence d'une coronaropathie.

	POPULATION TOTALE			INDIVIDUS SANS CORONAROPATHIE			INDIVIDUS AVEC CORONAROPATHIE		
	n=1742			n=1390			n=352		
	HOMME	FEMME		HOMME	FEMME		HOMME	FEMME	
IEC/ARA2	1075 (87,3%)	385 (75,5%)	p <0,001	821 (87,9%)	343 (75,2%)	p <0,001	254 (85,2%)	42 (77,7%)	p 0,23

Interaction entre traitement IEC-ARA2 et sexe*IDM p=0,33

Tableau III.2.6. Répartitions des traitements antihypertenseurs chez les coronariens hypertendus (n=352).

TOTAL	
Nombre de classes de traitements antihypertenseurs	
0	0
1	73 (20,7%)
2	116 (33,0%)
2: 3	163 (46,3%)
IEC ou ARA 2	296 (84,1%)
Diurétiques	166 (47,2%)
B-bloquants	239 (67,9%)
Inhibiteurs calciques	125 (34,5%)
Autres	29 (8,2%)
Traitement en monothérapie	
IEC-ARA2	32 (43,8%)
Diurétiques	1 (1,4%)
B-Bloquants	31 (42,5%)
Inhibiteurs calciques	8 (11%)
Autres	1 (1,4%)
Traitements en bi-thérapie	
IEC-ARA2	106 (91,4%)
Diurétiques	29 (25%)
B-Bloquants	77 (66,4%)
Inhibiteurs calciques	17 (14,7%)
Autres	1 (0,9%)

II - Axe n°2 : procédures de soins de suivi et dépistage des complications

Objectif n°3

Contexte

Lors de leur suivi médical, les individus diabétiques de type 2 sont incités à réaliser régulièrement des examens biologiques et de dépistage des complications (procédures de soins). Pour la biologie, il est recommandé de réaliser chaque année trois à quatre dosages d'HbA1c, un dosage d'exploration d'une anomalie lipidique (EAL), un dosage de la créatininémie, un dosage de la micro-albuminurie. Pour le dépistage et le suivi des complications macro-vasculaires il est recommandé entre autres de réaliser un ECG ou une consultation cardiologique tous les ans, et pour le dépistage et le suivi des complications micro-vasculaires comme la rétinopathie diabétique, une consultation ophtalmologique tous les deux ans, ou tous les ans si la personne a une rétinopathie diabétique avérée, si elle est sous insuline, ou encore en cas de déséquilibre du diabète.

Les données de la littérature ne montrent pas de différence entre les femmes diabétiques et les hommes diabétiques sur la réalisation des procédures de soins concernant les actes biologiques et le dépistage des complications (81) mais les études centrées sur ces différences ne tiennent pas compte, pour la plupart de certaines caractéristiques socio-démographiques (CSP) ou médicales comme les antécédents cardio-vasculaires ou le niveau de LDL-C, qui pourraient modifier ces résultats.

Notre hypothèse est que, à caractéristiques socio-démographiques et clinique égales, il pourrait exister un lien entre le sexe et la réalisation des procédures de soins chez les diabétiques.

Notre objectif principal est d'étudier en prenant en compte les caractéristiques socio-démographiques et médicales de individus diabétiques, s'il existe un lien entre le sexe et la réalisation des procédures de soins concernant (1) les actes de biologie pour le suivi et dépistage des complications (HbA1, EAL, créatininémie) (2) le dépistage des complications macro-vasculaires par une consultation chez le cardiologue et le dépistage des complications micro-vasculaires telle la rétinopathie diabétique par une consultation chez l'ophtalmologue.

Méthode

Population d'etude

Notre population d'etude est la population de diabétiques de type 2 pharmacologiquement traitées depuis 2 ans de la cohorte Constances.

Variables explicatives

Les variables explicatives sont celles qui ont été décrites dans la partie méthode générale.

Variables d'interet

Les variables binaires d'interet sont les differentes procedures de soins decrites ci-dessous : (1) actes de biologie sur l'annee precedant l'inclusion : nombre de dosage de l'Hba1C \geq 3 (O/N), dosage de la créatininémie (O/N), dosage EAL(O/N), dosage de la micro-albuminurie (O/N) (2) les consultations de dépistage et de suivi des complications sur les deux années avant l'inclusion: consultation de cardiologie (O/N), consultation d'ophtalmologie (O/N). Les variables d'interet sont codees en 0/1 et prennent la valeur 1 si l'individu a effectue l'acte au moins une fois sur la periode considérée.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive selon le sexe de la réalisation des différentes procédures de soins.

Dans un second temps nous avons réalisé des analyses multivariées par régression logistique en prenant successivement chaque variable d'interet. Nous avons sélectionné des variables d'ajustement pertinentes : caractéristiques socio-démographiques (sexe, âge, CSP), statut tabagique (fumeur/non-fumeur/ancien fumeur), antécédents cardio-vasculaires (cardiopathie ischémique, AVC, AOMI), santé perçue en 4 classes (mauvaise, moyenne, bonne, très bonne), principaux traitements delivres l'annee avant l'inclusion (antihypertenseurs, hypolipémiants, insuline) et les consultations médicales (nombre de consultations avec un médecin généraliste, consultation avec un cardiologue ou un endocrinologue).

Il n'y avait pas de donnees manquantes sur les variables d'interet puisque les donnees de remboursement sont exhaustives. Nous n'avons pas realise d'imputation sur les donnees manquantes des variables explicatives.

Résultats

La population d'étude a été présentée dans le tableau III.0.2 (page 66).

En analyses multivariées, 1392 individus avaient l'ensemble des variables explicatives disponibles.

Concernant la réalisation des actes biologiques de suivi et dépistage, il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes diabétiques (tableau III.3.1).

Concernant la réalisation de consultations en cardiologie ou en ophtalmologie, il n'y avait pas non plus de différence significative selon le sexe (tableau III.3.2).

Les facteurs associés à la réalisation de 3 dosages ou plus d'HbA1C étaient : l'augmentation de l'âge ($p=0,02$), un nombre d'ALD avant l'inclusion ($<0,001$), la santé perçue ($p=0,04$), le fait d'avoir un traitement hypolipémiant ($p=0,04$), le nombre de consultations avec un médecin généraliste ($p<0,001$), le fait d'avoir consulté un endocrinologue ($p<0,01$) ou un cardiologue ($p<0,01$) (tableau III.3.3)

Les facteurs associés à la réalisation d'un dosage d'EAL étaient : avoir un traitement hypolipémiant ($p=0,04$) et avoir consulté un cardiologue ($p<0,01$), alors qu'avoir de l'insuline était un frein au dosage (OR=0,60 [0,38-0,95], $p<0,01$), tout comme l'IMC entre 25 et 30 (OR=0,58 [0,36-0,95], $p<0,01$) (tableau III.3.3).

Les facteurs associés à la réalisation d'un dosage de la créatininémie étaient avoir consulté un cardiologue (OR=1,39 [1,08-1,78], $p=0,007$) et avoir une activité physique (OR=1,12 [1,00-1,24] $p=0,042$).

Les facteurs associés à la réalisation d'une consultation cardiologique étaient avoir un antécédent de cardiopathie ischémique (OR=1,67 [1,18-2,37], $p<0,004$), une AOMI (OR=1,65 [1,03-2,55] $p<0,037$), un nombre de classe de traitement antihypertenseur élevé ($p=0,007$), avoir consulté un endocrinologue (OR=1,95 [1,38-2,75], $p<0,001$). Avoir un antécédent d'AVC réduisait la probabilité d'avoir une consultation avec le cardiologue (OR=0,46 [0,26-0,81], $p=0,006$) (tableau III.3.4).

Parmi nos variables explicatives, aucune n'était associée à la réalisation d'une consultation ophtalmologique.

Discussion

Résultats principaux

Les fréquences de réalisation des procédures de soins de dépistage et de suivi que nous avons étudiées n'est pas différente entre les hommes et les femmes diabétiques, et nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le sexe et ces procédures de soins y compris après prise en compte des principaux facteurs de confusion. Ces résultats sont concordants avec ceux déjà disponibles dans la littérature (81,168).

La réalisation d'un examen de suivi biologique nécessite une prescription médicale. La réalisation de cet examen est alors conditionnée à des facteurs liés au médecin qui rédige la prescription et à des facteurs liés aux patients. Nos résultats montrent que la réalisation des examens biologiques est associée positivement au nombre de consultations avec le médecin généraliste, au fait d'avoir consulté un cardiologue pour l'HbA1c, l'EAL et la créatininémie, et un endocrinologue pour l'HbA1c. Le fait de consulter un médecin témoigne que l'individu est déjà dans une démarche de soins si bien qu'il n'est pas étonnant de constater un lien entre le fait de consulter un médecin et la réalisation des procédures de dépistage. Dans nos analyses les médecins ne semblent pas prescrire différemment les examens de suivi selon le sexe du patient, à la différence d'un certain nombre d'études qui ont montré que les objectifs thérapeutiques pouvaient être moins souvent atteints chez les femmes, en lien en partie avec des pratiques médicales différentes selon le sexe. Il a été montré dans une méta-analyse récente que les caractéristiques du médecin avaient un impact sur la qualité du suivi des individus diabétiques (91). Lorsque le médecin était de sexe féminin, les individus diabétiques étaient davantage à jour de leur dosage d'HbA1c et de leurs examens ophtalmologiques ; en revanche le sexe du médecin n'était pas associé à la réalisation du dosage de l'EAL ou la micro-albuminurie. Le nombre de patients diabétiques du médecin améliorait significativement la recherche de rétinopathie diabétique alors que la durée et le type d'exercice (solo ou groupe) ne modifiaient pas la qualité des examens de suivi dans cette méta-analyse, bien qu'une étude menée en France avait montré que les médecins généralistes exerçant en réseau ou groupe avaient de meilleurs résultats sur les procédures de suivi du diabète de leurs patients (169). Il serait intéressant de poursuivre nos analyses dans cette direction par la prise en compte du sexe du médecin traitant.

Si l'accès aux soins dépend d'une part de la disponibilité des professionnels de santé sur un secteur géographique considéré (accessibilité géographique), il dépend également de la capacité à financer une consultation ou l'examen. Or, en France le diabète fait partie des 30 affections ouvrant droit à une prise en charge pour affection longue durée (ALD) où l'intégralité du coût des soins (excepté les franchises médicales avec un plafond maximal de 50 euros par an) est prise en charge par l'assurance maladie et ce sans avance de frais, à condition que le professionnel de santé exerce au tarif opposable de la sécurité sociale. Dans la littérature (comme dans notre échantillon), les femmes déclarent renoncement aux soins de manière générale (pas forcément lié au diabète) pour raisons financières plus souvent que les hommes mais la particularité de prise en charge du diabète en France peut expliquer la raison pour laquelle nous n'observons pas d'association avec la CSP, qui reflète d'une certaine manière les revenus. Une étude en France de 2007 n'avait pas montré d'association entre le niveau de diplôme et la réalisation des examens de dépistage, contrairement à d'autres résultats issus de travaux réalisés dans des pays où les systèmes de santé étaient peut-être moins protecteurs que le système français (170).

Forces et limites

Nos variables d'intérêt sont des données de remboursement et sont totalement exhaustives. Nous avons pris en compte de nombreuses variables d'ajustement, tant socio-démographiques que cliniques.

Concernant l'HbA1c, nous avons pris un seuil élevé à 3 mesures par an. Chez certains individus diabétiques bien équilibrés dont le diabète n'est pas compliqué, deux hémoglobines glyquées annuelles peuvent être suffisantes. Ce seuil peut expliquer le niveau relativement bas de réalisation de cette procédure comparativement aux autres procédures biologiques.

Concernant les consultations médicales, les données de remboursement ne prennent en compte que les consultations réalisées dans le secteur libéral. Les consultations réalisées dans le secteur public sont peut-être davantage réalisées par des personnes aux revenus plus faibles ne pouvant pas financer une consultation, ou avec des pathologies plus lourdes, notamment pour les consultations de cardiologie. Nous n'avons pas pris en compte la

realisation d'un ECG alors que c'est un examen facilement accessible, notamment en soins primaires. Il est par ailleurs frequemment realise lors d'une hospitalisation. Ces deux derniers éléments (la consultation en secteur liberal et la non prise en compte de l'ECG) conduisent à sous-estimer la fréquence de la réalisation de cette procédure de soins (dépistage des complications macro-vasculaires). En revanche, il n'y a pas lieu de penser que cela puisse modifier la mesure de l'association entre la consultation chez un cardiologue et le sexe.

Il en est de même pour le dépistage et le suivi de la rétinopathie diabétique. Nous n'avons pas pris en compte les examens de dépistage par rétinographie ou les consultations d'ophtalmologie du secteur public ce qui peut conduire à sous évaluer la fréquence de dépistage de la rétinopathie diabétique, mais il n'y pas lieu de penser que cela pourrait influencer la mesure d'association entre le sexe et le depistage de la retinopathie chez l'ophtalmologue.

Il conviendrait de poursuivre les analyses en recherchant le dosage annuel de la micro-albuminurie, en incluant l'ECG ainsi que le sexe du medecin.

Conclusion

Nous n'avons pas mis en evidence de lien entre le sexe et la realisation des procedures de dépistage et de suivi comme les examens biologiques et les consultations en cardiologie et ophtalmologique, et ce même après ajustement sur les principaux facteurs de confusion.

Tableau III.3.1 Examens biologiques de suivi du diabète.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
Dosage lipidique (EAL) (n-1)	2053 (80.8%)	-	1411 (79.8%)	-	642 (83.1%)	-	0.06
Dosage d'Hba1C ♦ j (n-1)	1516 (59.7%)	-	1516 (60.2%)	-	452 (58.5%)	-	0.44
Dosage de la créatininémie (n-1)	2217 (87.2%)	-	1529 (86.5%)	-	688 (89%)	-	0.09
Dosage de la microalbuminurie (n-1)	1039 (40.9%)	-	715 (40.4%)	-	324 (41.9%)	-	0.51

Tableau III.3.2. Consultations en cardiologie, ophtalmologie et néphrologie.

VARIABLES	TOTAL N=2541	NA	HOMMES N=1768	NA	FEMMES N=773	NA	p
Cardiologue (n-2)	832 (32.7%)	-	599 (33.9%)	-	233 (30.1%)	-	0.071
Ophtalmologiste (n-2)	983 (38.7%)	-	681 (38.5%)	-	302 (39.1%)	-	0.82
Néphrologue (n-2)	32 (1.3%)	-	25 (1.4%)	-	7 (0.9%)	-	0.38

Tableau III.3.3. Facteurs associés à la réalisation des examens de suivi biologique l'année avant l'inclusion. Analyses multivariées non imputées.

VARIABLES	HbA1C >=3		EAL /an		Creatininémie / an	
	OR et IC 95%	p	OR et IC 95%	p	OR et IC 95%	p
Sexe (F/H)	0,92 (0,69-1,23)	0,58	1,2 (0,82-1,74)	0,34	0,89 (0,58-1,36)	0,60
Age à l'inclusion						
< 55 ans	Ref	0,021	Ref	0,16	Ref	0,08
[55-65[1,28 (0,92-1,77)		1,47 (0,99-2,17)		1,12 (0,72-1,74)	
≥65 ans	1,64 (1,15-2,35)		1,38 (0,92-2,11)		1,66 (0,99-2,77)	
Catégorie socio-professionnelle (CSP)						
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	Ref	0,10	Ref	0,20	Ref	0,58
Cadre, profession intellectuelle supérieure	0,54 (0,27-1,07)		0,34 (0,11-1)		0,61 (0,21-1,84)	
Profession intermédiaire	0,63 (0,31-1,25)		0,31 (0,1-0,91)		0,55 (0,18-1,64)	
Employé	0,44 (0,22-0,9)		0,32 (0,11-0,97)		0,71 (0,23-2,18)	
Ouvrier/agriculteur	0,61 (0,3-1,23)		0,35 (0,12-1,05)		0,76 (0,25-2,34)	
Tabac à l'inclusion						
Non-fumeur	Ref	0,42	Ref	0,62	Ref	0,21
Fumeur	0,78 (0,54-1,13)		1,13 (0,7-1,82)		0,83 (0,49-1,42)	
Ancien fumeur	0,93 (0,72-1,22)		0,92 (0,66-1,28)		0,7 (0,47-1,05)	
IMC à l'inclusion (kg/m²)						
<25	Ref	0,61	Ref	<0,001	Ref	0,15
25 à 30	0,9 (0,61-1,32)		0,58 (0,36-0,95)		0,98 (0,57-1,68)	
>30	1,02 (0,69-1,5)		1,11 (0,67-1,83)		1,38 (0,8-2,39)	
Durée du diabète l'année avant l'inclusion						
< 5 ans	Ref		ref	0,59	ref	0,15
[5 - 10[0,71 (0,52-0,97)	0,078	0,97 (0,66-1,41)		1,42 (0,92-2,17)	
>10 ans	0,75 (0,55-1,02)		1,15 (0,78-1,69)		1,49 (0,96-2,29)	
Nombre d'ALD avant l'inclusion						
0	Ref	<0,001	ref	0,29	Ref	0,34
1	2,01 (1,43-2,81)		1,38 (0,92-2,06)		1,42 (0,89-2,25)	
2 ou plus	2,25 (1,49-3,41)		1,33 (0,8-2,19)		1,36 (0,76-2,43)	
Activité physique (1 à 7)	1,04 (0,96-1,12)	0,33	1,03 (0,94-1,13)	0,50	1,12 (1-1,24)	0,042
Santé perçue						
Très bonne	Ref	0,04	Ref	0,28	Ref	0,40
Bonne	1,11 (0,77-1,59)		0,77 (0,48-1,23)		0,95 (0,56-1,6)	
Moyenne	0,77 (0,53-1,13)		0,64 (0,4-1,04)		0,75 (0,44-1,27)	
Mauvaise	0,74 (0,51-1,08)		0,66 (0,4-1,08)		1,09 (0,62-1,91)	
Cardiopathie ischémique à l'inclusion (n-1)	0,99 (0,69-1,42)	0,98	1,32 (0,81-2,14)	0,25	1,2 (0,67-2,13)	0,53
Accident vasculaire cérébral à l'inclusion (n-1)	0,69 (0,41-1,16)	0,16	1,00 (0,5-2,01)	0,98	0,94 (0,43-2,09)	0,88
Artérite des membres inférieurs (AOMI) (n-1)	0,86 (0,52-1,4)	0,53	0,72 (0,4-1,28)	0,26	0,61 (0,32-1,16)	0,14
Nombre de classes traitements antihypertenseurs						
0	Ref		Ref	0,83	Ref	0,29
1	1,1 (0,8-1,52)	0,88	1,17 (0,79-1,74)		1,29 (0,82-2,01)	
2	1,08 (0,77-1,5)		1,08 (0,72-1,63)		1,61 (0,97-2,66)	
3 et plus	0,99 (0,69-1,4)		1,2 (0,76-1,87)		1,32 (0,79-2,23)	
Traitements hypolipémiants (n-1)	1,31 (1,01-1,68)	0,039	1,46 (1,07-1,99)	0,018	0,97 (0,67-1,39)	0,85
Traitement par insuline (n-1)	1,23 (0,83-1,81)	0,29	0,6 (0,38-0,95)	0,031	0,51 (0,3-0,86)	0,014
Nombre de consultations en MG (n-1)						
0	Ref	<0,001	Ref	0,14	ref	0,25
1-4	1,76 (1,1-2,82)		0,74 (0,41-1,36)		0,9 (0,46-1,75)	
5 ou plus	3,31 (2,07-5,31)		1,00 (0,54-1,82)		1,21 (0,62-2,36)	
Endocrinologue (n-1)	1,62 (1,12-2,35)	<0,01	1,3 (0,81-2,09)	0,27	1,37 (0,79-2,37)	0,24
Cardiologue (n-2)	1,39 (1,08-1,78)	<0,01	1,37 (0,99-1,89)	0,053	1,69 (1,14-2,5)	0,007

Tableau III.3.4. Facteurs associés à la réalisation d'une consultation de cardiologie et d'ophtalmologie dans les deux années précédant l'inclusion. Analyses multivariées non imputées.

VARIABLES	CARDIOLOGUE		OPHTALMOLOGUE	
	OR et IC 95%	p	OR et IC 95%	p
Sexe (F/H)	0,95 (0,71-1,28)	0,74	0,92 (0,7-1,22)	0,58
Age à l'inclusion				
< 55 ans	Ref	0,38	Ref	0,15
[55-65[1,27 (0,89-1,81)		1,23 (0,89-1,7)	
◆65 ans	1,26 (0,87-1,85)		1,41 (0,99-2,01)	
Catégorie socio-professionnelle (CSP)				
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	Ref	0,21	Ref	
Cadre, profession intellectuelle supérieure	1,62 (0,83-3,17)		1,28 (0,69-2,38)	0,32
Profession intermédiaire	1,44 (0,73-2,82)		1,04 (0,56-1,93)	
Employé	1,32 (0,66-2,64)		1,17 (0,62-2,22)	
Ouvrier/agriculteur	1,11 (0,55-2,21)		0,92 (0,29-1,73)	
Tabac à l'inclusion				
No-fumeur	Ref	0,03	Ref	0,49
Fumeur	0,59 (0,39-0,88)		0,88 (0,67-1,27)	
Ancien fumeur	0,89 (0,68-1,16)		0,86 (0,67-1,11)	
IMC à l'inclusion (Kg/m²)				
<25	Ref	0,75	Ref	0,99
25 à 30	0,86 (0,58-1,28)		0,99 (0,68-1,43)	
>30	0,91 (0,61-1,33)		1,00 (0,69-1,44)	
Durée du diabète l'année avant l'inclusion				
< 5 ans	Ref		Ref	0,68
[5 - 10]	1,21 (0,88-1,68)	0,33	1,13 (0,84-1,53)	
>10 ans	1,25 (0,92-1,72)		1,12 (0,83-1,51)	
Nombre d'ALD avant l'inclusion				
0	Ref	0,77	Ref	0,75
1	1,07 (0,75-1,53)		0,93 (0,67-1,29)	
2 ou plus	1,16 (0,76-1,77)		0,86 (0,58-1,28)	
Activité physique (1 à 7)	0,99 (0,91-1,05)	0,57	0,99 (0,93-1,07)	0,96
Santé perçue				
Très bonne	Ref		Ref	0,43
Bonne	0,85 (0,59-1,23)	0,85	1,18 (0,83-1,68)	
Moyenne	0,87 (0,59-1,28)		1,33 (0,92-1,92)	
Mauvaise	0,9 (0,61-1,33)		1,31 (0,9-1,9)	
Cardiopathie ischémique à l'inclusion (n-1)	1,67 (1,18-2,37)	0,004	0,93 (0,66-1,32)	0,69
Accident vasculaire cérébral à l'inclusion (n-1)	0,46 (0,26-0,81)	0,006	0,98 (0,59-1,65)	0,94
Artérite des membres inférieurs (AOMI) (n-1)	1,65 (1,03-2,66)	0,037	0,91 (0,56-1,46)	0,68
Nombre de classes traitements antihypertenseurs				
0	Ref		Ref	
1	1,46 (1,04-2,04)	0,007	0,96 (0,71-1,31)	0,51
2	1,61 (1,14-2,26)		0,93 (0,67-1,28)	
3 et plus	1,82 (0,1,27-2,61)		0,78 (0,55-1,1)	
Traitements hypolipémiants (n-1)	1,18 (0,91-1,54)	0,21	0,96 (0,75-1,23)	0,75
Traitement par insuline (n-1)	0,81 (0,55-1,18)	0,26	0,87 (0,6-1,26)	0,45
Nombre de consultations MG (n-1)				
0	Ref	0,14	Ref	
1-4	1,22 (0,73-2,04)		0,89 (0,56-1,42)	0,13
5 et plus	1,48 (0,9-2,46)		1,14 (0,72-1,79)	
Endocrinologue (n-1)	1,95 (1,38-2,75)	<0,001	1,19 (0,94-1,5)	0,15

III - Axe n°3 : soins de prévention vaccinale

Objectif n°4

Contexte

La couverture vaccinale contre la grippe saisonnière est insuffisante chez les personnes diabétiques de type 2 et particulièrement chez les individus de moins de 65 ans et les femmes.

Le groupe de travail SAGE de l'OMS définit l'*hésitation vaccinale* comme un retard dans l'acceptation ou le refus d'un vaccin en dépit de sa disponibilité (171). Il s'agit d'un phénomène complexe, spécifique à un vaccin donné et variant en fonction du temps et du lieu. Classiquement, l'intention de se faire vacciner est conditionnée par divers déterminants contextuels (accès aux vaccins, coût), sociodémographiques (sexe, âge), physiques (antécédents médicaux) et psychologiques (expériences vécues de l'infection et de la vaccination, utilité perçue de la vaccination). Ainsi, en fonction du vaccin et de la maladie concernée, les obstacles à la vaccination peuvent être de nature et d'importance très différentes. Les vaccins antigrippaux, comparés à d'autres vaccins, présentent des caractéristiques particulières comme une efficacité variable selon les années, la nécessité d'une injection annuelle et sont l'objet de certaines croyances comme leur capacité à transmettre la grippe. L'hésitation à se faire vacciner contre la grippe présente donc des déterminants spécifiques qui justifient des études plus approfondies afin de mieux comprendre le phénomène de vaccination dans le but d'augmenter la couverture vaccinale antigrippale.

En raison de la couverture vaccinale antigrippale particulièrement basse, notamment chez les diabétiques de moins de 65 ans et les femmes, et du rôle clé de la réalisation de la première vaccination, nous avons souhaité analyser les facteurs associés à la première vaccination antigrippale chez les patients diabétiques de type 2, en prenant en compte à la fois les données de remboursements de l'assurance maladie d'une part et des données socio-démographiques et cliniques qui ne sont pas disponibles dans les données de remboursement d'autre part.

Notre hypothèse est que les facteurs associés l'entrée dans la vaccination chez les diabétiques sont différents selon l'âge (< ou > =65 ans) et sont différents entre la population générale de 65 ans et plus et les diabétiques du même âge, ce qui inciterait à adapter les messages et dispositifs de santé publique afin d'améliorer la couverture vaccinale.

Notre objectif principal est d'étudier et de comparer les déterminants de l'entrée dans la vaccination antigrippale chez les diabétiques de type 2 en fonction de l'âge (moins et plus de 65 ans).

Notre premier objectif secondaire est de comparer les facteurs déterminant l'entrée dans la vaccination entre la population diabétique de 65 ans et plus et la population générale de 65 ans et plus, afin d'étudier s'il existe des facteurs spécifiques à la population de diabétiques de type 2.

Notre deuxième objectif secondaire est d'étudier les associations entre le sexe et l'entrée dans la vaccination antigrippale dans ces différentes catégories d'âge, chez les diabétiques et en population générale de plus de 65 ans.

METHODE

Population

La population d'étude comprend les sujets diabétiques de type 2 traités pharmacologiquement depuis au moins 2 ans à l'inclusion.

Pour nos objectifs secondaires notre échantillon était composé des individus non diabétiques âgés de 65 ans ou plus à l'inclusion dans la cohorte Constances.

Variable d'intérêt

La variable d'intérêt étudiée est la première vaccination contre la grippe saisonnière, définie par la délivrance d'un vaccin antigrippal entre le 01 septembre et 31 décembre de l'année considérée, identifiée à partir des données de remboursements. Nous avons considéré qu'il s'agissait d'une première vaccination antigrippale lorsque les individus n'avaient pas eu dans les données de remboursement de 2009 à 2019 de délivrance de vaccin antigrippal avant cette première délivrance.

Variables explicatives

Les variables explicatives sont celles décrites dans la partie méthode générale.

Analyses statistiques

Dans un premier temps nous avons décrit la population des diabétiques sans distinction d'âge, puis nous avons séparé les moins de 65 ans et les 65 ans et plus. Nous avons aussi décrit la population non diabétique de 65 ans et plus à partir des données à l'inclusion.

Dans un second temps nous avons décrit la couverture vaccinale antigrippale pour chaque année entre 2009 et 2019, en fonction de l'âge des individus l'année considérée : 1) dans la population de diabétiques (tous âges, moins de 65 ans et 65 ans et plus) après suppression des années sans diabète (absence de remboursement de traitement antidiabétique) 2) dans la population non diabétique âgée de 65 ans et plus.

Dans un troisième temps nous avons réalisé des analyses bi-variées puis multivariées par régression logistique (172) entre notre variable d'intérêt principale et les variables explicatives significativement associées en analyse bi-variée ($p < 0,05$) ou pertinentes selon la littérature, chez les diabétiques tous âges puis chez les diabétiques de moins de 65 ans et de 65 ans et plus, puis chez les non diabétiques de 65 ans et plus.

Pour réaliser ces analyses multivariées nous avons structuré la base de données en format long comprenant une ligne par individu et par année de 2009 à 2019. Les individus vaccinés dès leur entrée dans l'échantillon n'ont pas été pris en compte pour l'analyse multivariée. Une fois que les individus avaient reçu un premier vaccin antigrippal, ils n'étaient plus pris en compte pour l'analyse des années suivantes.

Pour les individus diabétiques, nous avons pris en compte uniquement les années pour lesquelles le traitement pharmacologique du diabète avait débuté (année avec remboursement de traitement antidiabétique oral ou injectable). Nous avons réalisé les analyses multivariées chez les diabétiques tous âges, puis nous avons réalisé les mêmes analyses multivariées chez des individus diabétiques après stratification sur l'âge réel (moins de 65 ans et 65 ans et plus) lors de l'année considérée. Ainsi, chaque individu diabétique a pu appartenir à une seule ou successivement aux deux populations ($<$ et \geq 65 ans) selon l'année considérée. Nous avons ensuite testé s'il existait une interaction avec l'âge ($<$ et \geq 65 ans) pour chaque variable explicative, en comparant le « Béta » de chacune des variables explicatives entre les deux populations d'individus diabétiques (celle de $<$ 65

ans et celle de ≥ 65 ans), c'est-à-dire en testant si leurs différences étaient significativement différentes de zéro (test de Wald).

Nous avons ensuite réalisé ces mêmes analyses multivariées dans l'échantillon des individus non diabétiques âgés de 65 ans et plus en âge réel pour l'année considérée, en prenant en compte uniquement les variables explicatives communes avec les individus diabétiques. Nous avons ensuite recherché une différence entre les « Bétas » de chacune des variables explicatives entre la population d'individus non diabétiques âgés de 65 ans et plus d'une part et successivement les population d'individus diabétiques de tous âges, de moins de 65 ans, et de 65 ans et plus d'autre part.

Après vérification de la linéarité, nous avons introduit l'âge en continu dans nos différents modèles multivariés afin de pouvoir les comparer après stratification sur l'âge. Toutes les analyses multivariées ont été ajustées sur l'année 2009 à 2019 afin de prendre en compte un éventuel effet lié à l'année sur la vaccination.

Un individu inclus début 2020 pour lequel il manquait les données de remboursement après son inclusion n'a pas été pris en compte pour les analyses.

RESULTATS

La population des diabétiques de type 2 a été décrite dans la partie sur les résultats généraux. La population des personnes non diabétiques de 65 ans et plus était composée de 49,1% d'hommes (tableau III.4.1).

Couverture vaccinale antigrippale

La couverture vaccinale moyenne de la population diabétique de type 2 avant l'inclusion était de 51,2 % [50,1%-53,9%] (52,4 % chez les hommes et 48,4 % chez les femmes, $p=0,06$). Dans la population des individus diabétiques tous âges, la couverture vaccinale était comprise entre 35,8 % et 65,3 % selon l'année considérée (tableau 4.2). Pour les diabétiques de moins de 65 ans, la couverture vaccinale était comprise entre 33 % et 54,8 % selon les années. Dans la population des diabétiques de plus de 65 ans, la couverture vaccinale était comprise entre 66,2 % et 83,6 %. Dans la population générale de 65 ans et plus, la couverture vaccinale était comprise entre 42,3 % et 57,1 % selon l'année considérée.

Continuité de la vaccination antigrippale

Dans la population des personnes diabétiques, 77,0 % [75,3%-78,6%] des individus ont reçu au moins un vaccin antigrippal. Après avoir reçu un premier vaccin antigrippal, les individus diabétiques ont réalisé en moyenne 83,5 % [82,2 %-84 ,7 %] des vaccins suivants, 88,2 % [86,5%-89,8%] pour les 65 ans et plus et 79,9 % [78,1%-81,7%] pour les moins de 65 ans.

Dans la population générale de 65 ans et plus, 68,6 % [67,9%-69,2%] des individus ont reçu au moins une dose de vaccin antigrippal. Après une première vaccination, les individus ont réalisé 86,6 % [86,0%-87,0%] des vaccins les années suivantes.

Analyses multivariées

Caractéristiques associées à l'entrée dans la vaccination chez les non diabétiques

Dans la population de personnes diabétiques tous âges, 1836 individus n'avaient pas reçu de vaccin antigrippal (tableau III.4.3). Les femmes diabétiques étaient plus à risque de ne pas avoir débuté leur vaccination antigrippale que les hommes (OR=0,77 [0,66-0,90] ; $p<0,001$). Il existait une association significative avec le diplôme, avec un gradient (c'est-à-dire une augmentation de la proportion d'entrée dans la vaccination du diplôme le plus bas vers le diplôme le plus élevé).

Parmi les diabétiques âgés de moins de 65 ans n'ayant pas encore reçu de vaccin antigrippal (n=1730), les femmes étaient plus à risque de ne pas entrer dans la vaccination antigrippale (OR=0,72 ; [0,60-0,86] ; $p<0,001$). Il existait un gradient concernant la santé perçue : l'entrée dans la vaccination était d'autant plus importante que la perception de l'état de santé était plus mauvaise mais celui-ci n'était pas significatif ($p=0,10$). L'atteinte de l'objectif tensionnel (<140/90) (OR=1,24 ; [1,06-1,45] ; $p=0,007$), de l'objectif lipidique (LDL-C<1,0 g/L) (OR=1,20 ; [1,02-1,42] ; $p=0,028$) et la réalisation de 3 dosages ou plus d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) dans l'année (OR=1,91 ; [1,55-2,36] ; $p<0,001$) étaient significativement associées à l'entrée dans la vaccination.

Parmi les diabétiques âgés de 65 ans et plus (n=608), l'augmentation de l'âge était associée à un risque croissant de ne pas entrer dans la vaccination (OR=0,83 [0,78-0,89] ; $p<0,001$). Quel que soit l'âge des diabétiques, il existait une association significative avec le nombre de consultations chez un médecin généraliste et un gradient : l'augmentation du nombre de consultations chez un médecin généraliste était associée à une augmentation de l'entrée dans la vaccination.

Il existait une interaction significative avec l'âge dont le sens de l'association avec l'entrée dans la vaccination était différent entre les populations d'individus diabétiques de moins et plus de 65 ans : l'augmentation de l'âge était un frein à l'entrée dans la vaccination chez les plus de 65 ans mais pas chez les plus jeunes. De même l'association entre la réalisation de 3 dosages annuels d'HbA1c ou plus était différente selon les 2 populations (plus ou moins de 65 ans) : l'atteinte de cet objectif était associée à une augmentation de l'entrée dans la vaccination uniquement chez les moins de 65 ans. L'interaction avec l'atteinte de l'objectif de pression artérielle (<140/90 mmHg) était à la limite de la significativité : l'atteinte de cet objectif était associée à l'entrée dans la vaccination uniquement chez les individus diabétiques de moins de 65 ans. Il existait une interaction significative avec la santé perçue : un état de santé perçue comme mauvais était associé à l'entrée dans la vaccination pour les moins de 65 ans alors que c'était un frein à l'entrée dans la vaccination pour les individus diabétiques de 65 ans et plus.

Caractéristiques associées à l'entrée dans la vaccination chez les non diabétiques

Au total 22 160 individus non diabétiques avaient 65 ans ou plus et n'étaient pas vaccinés à l'entrée dans la cohorte (tableau III.4.4). Parmi les facteurs associés à l'entrée dans la vaccination, on retrouvait l'âge (OR =1,06 [1,04-1,08] ; $p<0,001$), le diplôme avec un gradient, du diplôme le plus bas au diplôme le plus haut ($p<0,018$), l'entrée dans l'ALD (OR=1,61 [1,41-1,84] ; $p<0,001$), avoir fait un infarctus l'année précédant l'entrée dans la vaccination (OR=1,75 [1,23-2,48] ; $p<0,001$), ainsi que le nombre de consultations chez un généraliste ($p<0,001$).

Les femmes étaient à risque de ne pas entrer dans la vaccination (OR=0,88 [0,80-0,97] ; $p=0,001$).

Les facteurs associés à l'entrée dans la vaccination étaient identiques à ceux retrouvés chez les diabétiques de 65 ans et plus excepté pour l'âge où une interaction significative ($p<0,001$) a été mise en évidence. Chez les individus de 65 ans et plus l'augmentation de l'âge était associée à l'entrée dans la vaccination pour les individus non diabétiques mais était un frein à l'entrée dans la vaccination pour les diabétiques (comparaison modèle 1 et 4).

Discussion

Principaux résultats

La couverture vaccinale n'atteint l'objectif des 75 % ni chez les diabétiques de 65 ans ou plus, ni chez les diabétiques de moins de 65 ans, ni en population non diabétique de 65 ans ou plus.

Dans l'échantillon de diabétiques, certains facteurs associés à l'entrée dans la vaccination antigrippale sont significativement différents (interaction) chez les individus de moins de 65 ans et chez ceux de 65 ans et plus. Le nombre de dosages annuels d'HbA1c pour l'atteinte de l'objectif de 3 dosages ou plus et l'objectif de pression artérielle inférieur à 140/90 étaient associés positivement à la vaccination chez les moins de 65 ans mais pas chez les individus de 65 ans et plus. Un mauvais état de santé perçu était associé positivement à l'entrée dans la vaccination chez les individus diabétiques de moins de 65 ans alors qu'il l'était négativement chez les individus diabétiques de 65 ans et plus.

Les déterminants de l'entrée dans la vaccination chez les diabétiques de 65 ans ou plus et les non diabétiques de même âge vont dans le même sens (absence d'interaction significative) pour le diplôme, la santé perçue et les consultations médicales. Il existe une interaction significative pour l'âge ou un âge élevé est associé positivement à la vaccination chez les individus non diabétiques alors qu'il l'est négativement associé à la vaccination pour les diabétiques.

Couverture vaccinale

La couverture vaccinale est deux fois plus faible chez les diabétiques de moins de 65 ans comparé à ceux de 65 ans et plus. Chez les personnes de 65 ans et plus les diabétiques ont un taux de vaccination supérieur à celui de la population non diabétique, ce qui est concordant avec d'autres données Française (36) (35,173).

Quelle que soit la population considérée, nos résultats confirment qu'une fois entrés dans la vaccination les individus poursuivent très majoritairement leurs vaccinations antigrippales, aussi bien pour la population non diabétique de 65 ans et plus que pour les diabétiques de moins de 65 ans et de 65 ans et plus, ce qui est concordant avec les données de la littérature (174,175).

Population diabétique

Chez les individus diabétiques, nous avons mis en évidence selon les classes d'âge des différences significatives dans les déterminants associés à l'entrée dans la vaccination antigrippale.

Les femmes diabétiques de moins de 65 ans sont plus à risque de ne pas entrer dans la vaccination que les hommes diabétiques de cette catégorie d'âge. Ce résultat est concordant avec la majorité des données de la littérature où les femmes sont plus à risque de ne pas être vaccinées (176) (36) et de ne pas initier leur vaccination antigrippale (135). En France, il a été montré que les femmes se déclaraient plus souvent hésitante vis-à-vis de la vaccination en général que les hommes (177). Par ailleurs, elles rapportent plus d'effets indésirables liés à la vaccination antigrippale que les hommes (178) (179). Ces deux éléments peuvent conduire à un retard à l'entrée dans la vaccination.

L'âge semble avoir un impact différent selon le groupe considéré puisque l'augmentation de l'âge est associée à l'entrée dans la vaccination chez les diabétiques de moins de 65 ans alors qu'elle y est associée négativement chez les plus de 65 ans. Ainsi, après 65 ans, l'entrée dans la vaccination des diabétiques (non encore vaccinés) semble d'autant plus compromise qu'ils prennent de l'âge. Ce résultat pourrait correspondre à des personnes hésitantes vis-à-vis de la vaccination antigrippale et qui ont décidé de ne pas se faire vacciner. Elles entreront ainsi difficilement dans la vaccination sans intervention spécifique. Plusieurs études ont montré que 30 % d'individus ne sont jamais vaccinés (174,175). La plupart des auteurs ont observé une association positive entre l'augmentation de l'âge et le statut « vacciné » (180) (176,181) mais vaccination et entrée dans la vaccination sont deux aspects différents. Une étude a cependant montré une association positive entre l'augmentation de l'âge et l'entrée dans la vaccination (135).

Les autres facteurs associés à l'entrée dans la vaccination chez les diabétiques de moins de 65 ans sont en lien avec la qualité du suivi en termes d'atteinte des objectifs thérapeutiques de pression artérielle et de LDL-C, et la réalisation des procédures de soins comme le nombre annuel de dosages d'HbA1C et une visite chez le cardiologue. Il faut noter que ces associations ne sont observées chez les plus de 65 ans ni pour l'objectif de TA ni pour le nombre de dosages d'HbA1c l'année précédente la vaccination. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'atteinte des objectifs est d'autant plus simple à obtenir que la maladie est récente, donc chez des individus jeunes. Mais cela peut signifier aussi que les individus diabétiques de moins de 65 ans sont davantage investis dans leur suivi et entrent plus souvent dans la vaccination, celle-ci étant finalement un marqueur de qualité de leur

suivi. L'entrée dans la vaccination est par ailleurs significativement associée au nombre de consultations chez le médecin généraliste, et ceci de manière identique dans les deux groupes d'âge. Il s'agit d'un facteur constamment retrouvé dans la littérature (36,135). Cela suggère que la rencontre avec médecin traitant pourraient être un levier pour l'entrée dans la vaccination mais ces contacts peuvent aussi simplement refléter la démarche de soins de l'individu. Bien qu'il n'existe pas d'interaction significative entre l'âge et une consultation cardiologique ou en pneumologie, ces deux consultations sont associées à l'entrée dans la vaccination pour les diabétiques de moins de 65 ans, ce qui a déjà été montré pour le pneumologue (135). Là aussi, cela peut témoigner d'une qualité de suivi et refléter la démarche de soins dans laquelle s'inscrit l'individu, mais cela peut aussi témoigner d'une forme de gravité de l'état de santé, la consultation avec le pneumologue étant justifiée par une pathologie respiratoire importante. Ce résultat est peut-être à rapprocher de celui qui porte sur la santé perçue, qui est associée de façon significativement différente à l'entrée dans la vaccination dans les deux classes d'âges. Il existe un gradient positif de la santé perçue chez les diabétiques de moins de 65 ans, où un mauvais état de santé perçue est associé à davantage d'entrée dans la vaccination, comme cela a déjà été montré chez les diabétiques en général (182), alors que chez les diabétiques de plus de 65 ans, on observe un gradient négatif (et donc inverse) où une santé perçue comme mauvaise est associée négativement à l'entrée dans la vaccination. Cela corrobore l'hypothèse que parmi les jeunes diabétiques, ceux qui se perçoivent en mauvaise santé entrent dans la vaccination. Pour les diabétiques de 65 ans et plus cela pourrait traduire un éloignement des soins de prévention quand la santé est perçue comme mauvaise pour différentes raisons (hospitalisations itératives, difficulté d'accès au système de santé etc.), quand le fardeau de la maladie est plus lourd. Des auteurs ont en effet montré que les individus qui avaient de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire avaient paradoxalement un risque 6 fois plus élevé de ne pas être vaccinés (183).

Il existe une association entre l'entrée dans la vaccination et le niveau de diplôme élevé, ce facteur agit de manière identique dans les deux groupes d'âge, ce qui est concordant avec les données de la littérature et avec l'opinion sur la vaccination antigrippale selon le niveau de diplôme (184).

Comparaison de la population de 65 ans et plus, diabétique et non diabétique

Lorsque l'on compare les personnes de 65 ans et plus, diabétiques et non diabétiques, quant à l'entrée dans la vaccination, le seul déterminant significativement différent est l'âge.

Alors qu'une augmentation de l'age est un facteur associe a l'entree dans la vaccination antigrippale en population non diabétique, ce qui est décrit (132), chez les diabétiques, l'age est négativement associé a l'entree dans la vaccination. Ce resultat est en faveur de l'hypothese emise ci-dessus : les diabétiques de 65 ans et plus qui ne sont toujours pas entrés dans la vaccination après 65 ans font le choix de ne pas être vaccinés, si bien que pour eux la probabilité d'entree dans la vaccination diminue avec l'age.

Chez les non diabétique de 65 ans et plus, ce sont des facteurs liés à la santé, plus précisément a la survenue d'un probleme de sante comme l'entree dans l'ALD, avoir un accident cardiaque ou être hospitalisé (à la limite de la significativité pour cette variable) l'annee de la vaccination qui sont associes a l'entree dans la vaccination (132). Ceci n'est pas observé chez les diabétiques qui ont déjà une pathologie chronique. En revanche la comparaison des beta pour l'entree dans l'ALD autre que le diabete etait significative entre la population non diabétiques de 65 ans et plus et les individus diabétiques de moins de 65 ans (modèle 1 et 2) et de plus de 65 ans et plus (modèle 1 et 3).

Les femmes sont plus à risque de ne pas entrer dans la vaccination que les hommes, et ce de manière identique dans les deux populations. Le nombre de consultations avec un médecin generaliste est significativement associe a l'entree dans la vaccination dans les deux populations, ce qui a été décrit (36,132). Un haut niveau de diplôme est aussi associé dans les deux populations a l'entree dans la vaccination (181), alors qu'un etat de sante perçu comme mauvais est négativement associé a l'entree dans la vaccination de manière identique pour les deux populations.

Choix du modele d'analyse.

Notre travail porte sur des données temporelles. Nous aurions pu utiliser un modèle de survie (modèle de Cox) ou un modèle GEE (Generalized Estimating Equation) pour prendre en compte la corrélation des données pour chaque individu. Cependant pour répondre a notre objectif principal, la recherche d'interaction entre l'age et les différentes variables explicatives de nos modeles stratifies sur l'age, l'utilisation d'un modele par régression logistique était le plus adapté et validé (172).

Forces et limites

Nos données de remboursement ont une profondeur de 10 ans, ce qui nous permet d'etudier l'entree dans la vaccination sur une large periode et de capter les individus diabetiques qui

sont entrés dans la vaccination plus tardivement après le début du diabète. Toutefois nous ne pouvons pas affirmer que les individus n'ont pas eu de vaccination dans la période se situant avant nos données de remboursement. Nous aurions pu faire une analyse de sensibilité en utilisant des personnes sans vaccination pendant 3 ans par exemple (la probabilité de 3 ans sans vaccination est faible si est déjà entrée dans la vaccination). (Cette analyse complémentaire sera effectuée lors de la finalisation de ce travail).

En plus des données de remboursement, nous disposons de données cliniques et biologiques, mais recueillies uniquement à l'inclusion. Cela signifie que la première vaccination antigrippale a pu se faire à distance de l'inclusion (jusqu'à 9 ans de différence entre l'inclusion et la vaccination antigrippale). Le nombre de jours entre l'inclusion et la première vaccination aurait pu être calculé, car plus la première vaccination est proche de l'inclusion (avant ou après), moins la confusion résiduelle est importante sur ces variables d'inclusion. C'est aussi pour cette raison que nous avons privilégié des variables stables dans le temps comme le diplôme ou le statut tabagique, mais le statut tabagique de certains individus a pu être modifié entre temps entraînant de la confusion résiduelle dans nos modèles. Le calcul du nombre de jours entre la première vaccination antigrippale et la date d'inclusion sera calculé lors de la finalisation de ce travail.

Les individus non vaccinés en 2009 ont été considérés comme entrant dans la vaccination en cas de vaccination en 2010. Les individus vaccinés en 2009 n'ont pas été pris en compte.

Nous avons mené nos analyses dans une population d'individus ayant débuté leur diabète et non vaccinés au moment de l'entrée dans notre échantillon, donc qui ne sont pas à jour des recommandations. Ceci est vrai également dans la population générale non vaccinée après 65 ans (recommandations non suivies). Ces individus ont possiblement des profils particuliers, soit en termes d'accès aux soins et/ou vis-à-vis de l'hésitation vaccinale. Notre étude ne permet pas de prendre en compte ces freins psychologiques comme la perception du risque perçu de la maladie, de la balance bénéfique/risque du vaccin alors qu'ils sont des déterminants connus de l'hésitation vaccinale (185).

La période de vaccination antigrippale étant ouverte en France entre mi-octobre et fin janvier nous avons seulement pris en compte les vaccins délivrés entre septembre et décembre en excluant ceux délivrés en janvier de l'année $n+1$. Cependant, la très grande majorité des personnes vaccinées le sont entre septembre et décembre de l'année n .

Nous avons inclus dans les variables explicatives les variables standardisées Constances (IDM AVC, AOMI), qui sont livrées par année civile. Certains événements ont pu survenir pour quelques individus après leur vaccination en fin d'année civile.

Enfin les effectifs diffèrent entre les groupes, avec une différence de puissance qui a un impact sur les mesures d'association au sein de chaque groupe et aussi sur la puissance des tests d'interaction.

Conclusion

Notre étude a mis en évidence des différences dans les facteurs associés à l'entrée dans la vaccination antigrippale chez les individus diabétiques selon leur âge, et pour les plus âgés entre diabétiques et non diabétiques. En synthèse, le genre et le diplôme agissent dans le même sens quel que soit le groupe d'âge alors que l'âge ou la santé perçue agissent dans des sens différents dans les groupes d'âge.

L'avancée en âge agit différemment chez les individus diabétiques de moins de 65 ans et chez ceux de 65 ans et plus. Après 65 ans, les personnes diabétiques qui n'ont pas encore débuté leurs vaccinations sont à risque de ne pas l'initier. Ce retard à l'entrée dans la vaccination antigrippale pourrait d'une part être en rapport avec l'hésitation vaccinale, alors qu'ils ont une double indication à la vaccination (âge et diabète) en raison d'une perte de confiance et d'intérêt dans le vaccin antigrippal et pourrait d'autre part être lié à une accumulation des problèmes de santé pouvant faire passer au second plan les actes de prévention comme la vaccination antigrippale (gradient négatif avec la santé perçue). Dans ce cas, une stratégie « d'aller vers » pourrait être pertinente.

Genre et niveau de diplôme sont associés dans le même sens à l'entrée dans la vaccination en population générale et chez les diabétiques : les femmes sont plus à risque de ne pas entrer dans la vaccination que les hommes, un haut diplôme « favorise » l'entrée dans la vaccination chez les individus diabétiques et non diabétiques, avec une augmentation de la probabilité d'entrer dans la vaccination du diplôme le plus bas au plus élevé.

Chez les personnes diabétiques de moins de 65 ans, les individus n'ayant pas atteint les objectifs en termes de qualité du suivi sont aussi à risque d'avoir un retard à l'entrée dans la vaccination antigrippale ce qui pourrait témoigner d'un suivi global insuffisant. Les diabétiques de moins de 65 ans qui se déclarent en bonne santé sont à risque d'avoir un

retard à l'entrée dans la vaccination, peut-être en lien avec un manque de bénéfice perçu pour le vaccin antigrippal.

Le nombre de consultations avec le médecin généraliste est largement associé à l'entrée dans la vaccination antigrippale dans les deux populations, ce qui conforte la position du médecin généraliste et plus largement des professionnels de santé pour améliorer la couverture vaccinale en permettant l'entrée dans la vaccination. En effet, les professionnels de santé sont à même d'utiliser des styles de communications différents et adaptés qui prennent en compte les caractéristiques des patients (hésitation vaccinale, niveau d'éducation) afin d'augmenter la couverture vaccinale antigrippale dans les groupes à risque.

Table III.4.1. Caractéristiques des individus diabétiques (tous âges, <65ans, >=65 ans) et de la population non diabétique de 65 ans et plus à l'inclusion.

VARIABLES	DIABÉTIQUES N=2540	NA	DIABÉTIQUES < 65 ans =1583	NA	DIABÉTIQUES >= 65 ans =957	NA	POPULATION GÉNÉRALE > 65 ans N=18364	NA
Sexe (hommes)	1767 (69.6%)	-	1082 (68.4%)	-	685 (71.6%)	-	9024 (49.1%)	-
Age à l'inclusion								
< 55 ans	460 (18.1%)		////		////		////	
[55-65[1123(44.2%)	-						
≥65 ans	957 (37.7%)							
Catégorie socio-professionnelle (CSP)								
Cadre	533 (25.7%)	470	308 (23.5%)	271	225 (29.7%)	199	5193 (34.1%)	3138
Professions intermédiaires	531 (25.7%)		313 (23.9%)		218 (28.8%)		5345 (35.1%)	
Employés	507 (24.5%)		347 (26.4%)		160 (21.1%)		3142 (20.6%)	
Ouvriers	499 (24.1%)		344 (26.2%)		155 (20.4%)		1546 (10.2%)	
Revenus mensuels du foyer								
<1000 euros	481 (19.7%)	102	345 (22.7%)	62	136 (14.8%)	40	1640 (9.2%)	485
1000 à 1500	361 (14.8%)		221 (14.5%)		140 (15.3%)		2132 (11.9%)	
1500 à 2100	435 (17.9%)		260 (17.1%)		175 (19.1%)		3181 (17.8%)	
2100 à 2800	597 (23.2%)		338 (22.2%)		229 (25.0%)		5068 (28.3%)	
> 2800 euros	594 (24.4%)		357 (23.5%)		237 (25.8%)		5858 (32.8%)	
Diplôme								
Pas de diplôme ou brevet	522 (21.3%)	94	201 (21.9%)	40	321 (21.0%)	54	3053 (17.1%)	495
CAP-BEP	783 (32.0%)		279 (30.4%)		504 (33.0%)		4248 (23.7%)	
BAC	368 (15.0%)		128 (14.0%)		240 (15.7%)		2851 (16.0%)	
BAC +2 ou 3	372 (15.2%)		137 (14.9%)		235 (15.4%)		3121 (17.5%)	
BAC >=4	401 (16.4%)		172 (18.8%)		229 (15.0%)		4616 (25.8%)	
Avoir une activité professionnelle (n-1)	864 (36.3%)	162	788 (53,0%)	96	76 (8,5%)	66	1285 (7,4%)	1018
Nombre d'ALD à l'inclusion								
0	346 (13.6%)		202 (12,7%)		145 (15,2%)		14 610 (79.6%)	0
1	1656 (65.2%)	0	1080 (68,2%)	0	576 (60,2%)	0	3196 (17.4%)	
≥2	538 (21.2%)		302 (19,1%)		236 (24,7%)		558 (3.0%)	
Durée du diabète à l'inclusion								
< 5 ans	477 (22.3%)		347 (21,9%)	251	130 (13,6%)	149	////	
[5 - 10]	583 (27.3%)	400	390 (24,7%)		193 (20,2%)			
>10 ans	1080 (50.4%)		595 (37,6%)		485 (50,7%)			
Santé perçue par rapport à une personne du même âge								
Très bonne	363 (15,2%)	157	216 (14,6%)	102	147 (16,3%)	55	6607 (38%)	975
Bonne	655 (27,5%)		394 (26,6%)		261 (28,9%)		5924 (34.1%)	
Moyenne	619 (26,0%)		379 (25,6%)		240 (26,6%)		2629 (15,1%)	
Mauvaise	746 (31,3%)		492 (33,2%)		254 (28,2%)		2229 (12,8%)	
Statut tabagique à l'inclusion								
Non fumeur	875 (36.8%)		546 (36,9%)	105	329 (36,5%)	55	8369 (48.0%)	914
Fumeur	303 (12.7%)	140	233 (15,8%)		70 (7,8%)		1238 (7.1%)	
Ancien fumeur	1202 (50.5%)		699 (47,3%)		503 (55,8%)		7843 (44.9%)	
Consommation d'alcool (AUDIT)								
Abstinent	226 (10.1%)		157 (11,3%)	197	69 (8,0%)	96	726 (4.3%)	1296
Pas d'abus ni dépendance	1569 (69.8%)	293	937 (67,6%)		632 (73,4%)		13827 (81.0%)	
Abus	321 (14.3%)		197 (14,2%)		124 (14,4%)		2017 (11.8%)	
Dépendance	131 (5.8%)		95 (6,9%)		36 (4,2%)		498 (2.9%)	
Activité physique à l'inclusion [1-7]	3,25	182	3,05	105	3,6	77	4,1	1418
Suivre un régime alimentaire à l'inclusion	813 (35,4%)	244	502 (35.1%)	151	311 (36%)	93	1917 (11.6%)	1838
Maladie pulmonaire à l'inclusion	284 (11.6%)	84	185 (12%)	46	99 (10,8%)	38	1551 (8.7%)	484
SLJndrome dépressif à l'inclusion (CESD)	604 (27.1%)	312	440 (31,3%)	179	164 (19,9%)	133	2845 (17.4%)	2051
Cardiopathie ischémique à l'inclusion	312 (12.3%)	-	164 (10,4%)	-	148 (15,5%)	-	982 (5.3%)	-
Accident vasculaire cérébral à l'inclusion	96 (3,8%)	-	47 (3,0%)	-	49 (5,1%)	-	336 (1.8%)	-
Artérite des membres inférieurs à l'inclusion	138 (5,4%)	-	70 (4,4%)	-	68 (7,1%)	-	325 (1.8%)	-
IMC à inclusion								
<25[310 (12.4%)		171 (10,9%)	21	139 (14,9%)	21	7908 (43.8%)	317
[25-30[902 (36.1%)	42	519 (33,2%)		383 (40,9%)		7234 (40.1%)	
>=30	1286 (51.5%)		872 (55,8%)		414 (44,2%)		2905 (16.2%)	
Pression artérielle systolique (mmHg)	141,6 (sd=17)	81	139,7 (16,5)	48	144,7 (17,3)	33	139,4 (sd=17.8)	511
Pression artérielle diastolique (mmHg)	81,4 (9,6)	81	82,4 (9,40)	48	79,7 (9,66)	33	78,62 (sd=9.8)	511
Objectif TA <140/90	1127(45,8%)	81	377 (408%)	33	750 (48,9%)	48	9338 (52.3%)	511
LDL cholestérol <1.0 (g/L) à l'inclusion	949 (42,9%)	327	542 (39,8%)	221	407 (47,8%)	106	1834 (10.4%)	783
LDL-C moyen (g/L) à l'inclusion	1,10 (sd=0,35)	625	1,07 (sd=0,34)	219	1,12 (sd=0,35)	406	1,43 (sd=0,36)	2176
Clairance à l'inclusion (ml/mn)						47		
<60 ml/mn	125 (5.2%)	140	47 (3.2%)	93	78 (8.6%)		824 (4.6%)	642
Hba6C ⬆ (n-1)	1515 (59.6%)	0	919 (58,1%)	0	596 (62,3%)		////	
Traitement par insuline à l'inclusion	300 (11.8%)	0	205 (13%)	0	95 (9,9%)	0	////	
Nombre de consultation avec un MG (n-1)								
Mean	6,9 [6.7-7.0]		7,2 (7,0-7,5)		6,3 (6,1-6,6)		4,6 (4,5-4,65)	0
Median	6,0 (sd=4,6)		6,0 (sd=5,1)		5,0 (sd=3,65)		4,0 (sd=3,7)	
Endocrinologue (n-1)	318 (12.5%)	-	213 (13,5%)	-	105 (11,0%)	-	457 (2.5%)	-
Cardiologue (n-1)	526 (20.7%)	-	302 (19,1%)	-	224 (23,4%)	-	2211 (12%)	-
Pneumologue (n-1)	96 (3,8%)	-	62 (3,9%)	-	34 (3,6%)	-	388 (2.1%)	-

Table III.4.2. Couverture vaccinale par année et selon l'âge (après suppression des années sans diabète).

Année	Diabétique (n=2540)	Age moy	Diabétique Age < 65 ans selon l'année considérée	Age moy	Diabétique Age > 65 ans selon l'année considérée	Age moy	Population totale >= 65 ans Selon l'année considérée	Age moy
2009	567/1454 (39%)	55,6	511/1387 (36,8%)	55,1	56/67 (83,6%)	66,1	728/1276 (57,1%)	66,1
2010	608/1699 (35,8%)	56,3	525/1589 (33%)	55,6	83/110 (75,5%)	66,5	983/2089 (47,1%)	66,4
2011	746/1885 (39,6%)	57,4	598/1669 (35,8%)	55,9	148/216 (68,5%)	66,5	1626/3843 (42,3%)	66,9
2012	879/2072 (42,4%)	58	648/1734 (37,4%)	56,2	231/338 (68,3%)	66,7	2660/6172 (43,1%)	66,6
2013	1019/2236 (45,6%)	58,7	704/1760 (40,0%)	56,5	315/476 (66,2%)	67	4015/9050 (44,4%)	66,8
2014	1160/2352 (49,3%)	59,6	717/1715 (41,8%)	56,7	442/637 (69,4%)	67,4	5641/12456 (45,3%)	67,1
2015	1278/2446 (52,2%)	60,5	724/1652 (43,8%)	57	554/794 (69,8%)	67,7	7470/15984 (46,7%)	67,5
2016	1400/2514 (55,7%)	61,3	732/1567 (46,7%)	57,1	668/947 (70,5%)	68,2	9346/19493 (47,9%)	67,9
2017	1515/2537(59,7%)	68,9	723/1436 (50,3%)	57,3	792/1101 (71,9%)	68,7	11573/23086 (50,1%)	68,4
2018	1610/2540 (63,4%)	63,2	678/1281 (52,9%)	57,5	932/1259 (74%)	69,1	14537/26610 (54,6%)	68,8
2019	1658/2540 (65,3%)	64,2	620/1131 (54,8%)	57,6	1038/1409 (73,7%)	69,6	17165/30089 (57%)	69,3

Note : chez les individus non diabétiques, n=18 364 (âge à l'inclusion >=65 ans), mais les individus vieillissent ce qui explique les n=30 089 âgés de plus de 65 ans en 2019.

Tableau III.4.3. Analyses multivariées dans la population de diabétiques (a) tous âges (b) stratifiées sur l'âge (<65 ans ou ≥65 ans), après exclusion des individus vaccinés dès la première année du diabète.

VARIABLES	DIABÉTIQUES Non vacciné la première année N=1836	p	DIABÉTIQUES Non vacciné la première année < 65 ans N=1730	p	DIABÉTIQUES Non vacciné la première année >65 ans N=608	p	Comparai- son des effets beta
Sexe (ref homme)	0,77 (0,66-0,90)	<0,001	0,72 (0,60-0,86)	<0,001	0,98 (0,71-1,35)	0,91	0,10
Age (en continu)	1,00 (0,99-1,02)	0,09	1,01 (0,99-1,02)	0,10	0,83 (0,78-0,89)	<0,001	<0,001
Diplôme à l'inclusion							
Pas de diplôme ou brevet	Ref	0,026	Ref	0,04	Ref	0,024	
CAP-BEP	0,91 (0,75-1,09)	0,32	0,99 (0,79-1,23)	0,96	0,68 (0,46-1,01)	0,06	0,10
BAC	1,04 (0,84-1,29)	0,68	1,13 (0,88-1,46)	0,31	0,86 (0,55-1,34)	0,50	0,28
BAC +2 ou 3	1,05 (0,84-1,30)	0,63	1,14 (0,88-1,47)	0,30	0,78 (0,49-1,24)	0,30	0,16
BAC ≥+4	1,13 (0,91-1,41)	0,25	1,04 (0,79-1,36)	0,76	1,29 (0,84-1,97)	0,23	0,40
Avoir une activité professionnelle (inclusion)	1,19 (1,01-1,39)	0,027	1,08 (0,91-1,29)	0,35	1,17 (0,73-1,88)	0,49	0,75
Durée du diabète							
< 5 ans	Ref	0,08	Ref	0,04	Ref	0,06	0,94
[5 - 10]	0,92 (0,76-1,10)	0,38	0,93 (0,76-1,14)	0,49	0,94 (0,62-1,42)	0,79	0,33
>10 ans	1,04 (0,89-1,21)	0,65	0,98 (0,83-1,17)	0,87	1,20 (0,84-1,71)	0,31	
Santé perçue par rapport à une personne du même âge (à l'inclusion)							
Très bonne	Ref	0,10	Ref	0,10	Ref	0,058	
Bonne	1,03 (0,86-1,26)	0,69	1,06 (0,84-1,34)	0,59	1,01 (0,71-1,43)	0,94	0,81
Moyenne	1,04 (0,84-1,29)	0,69	1,09 (0,84-1,40)	0,49	0,98 (0,65-1,48)	0,94	0,67
Mauvaise	1,12 (0,93-1,36)	0,22	1,24 (0,99-1,56)	0,51	0,79 (0,53-1,17)	0,24	0,048
Statut tabagique à l'inclusion							
Non fumeur	ref	0,066	Ref	0,058	ref	0,043	
Fumeur	1,00 (0,81-1,24)	0,96	1,06 (0,84-1,35)	0,59	0,76 (0,46-1,27)	0,30	0,25
Ancien fumeur	1,01 (0,87-1,17)	0,88	1,02 (0,86-1,21)	0,77	0,93 (0,68-1,26)	0,66	0,60
Entrée dans une ALD autre que diabète dans l'année	0,90 (0,65-1,26)	0,57	0,90 (0,60-1,32)	0,59	1,02 (0,53-1,99)	0,93	0,73
Cardiopathie ischémique (incident)	1,25 (0,64-2,42)	0,50	1,26 (0,58-2,74)	0,55	1,31 (0,35-4,9)	0,16	0,95
Accident cérébral (incident)	0,76 (0,17-3,35)	0,72	0,71 (0,09-5,64)	0,75	1,27 (0,14-1,10)	0,81	0,69
AOMI (incident)	0,99 (0,66-1,48)	0,97	0,94 (0,57-1,55)	0,82	1,01 (0,53-2,27)	0,79	0,73
Pression artérielle (<140/90) (inclusion)	1,14 (1,00-1,30)	0,045	1,24 (1,06-1,45)	0,007	0,90 (0,68-1,20)	0,50	0,059
LDL cholestérol <1.0 g/L (inclusion)	1,17 (1,02-1,35)	0,025	1,20 (1,02-1,42)	0,028	1,01 (0,83-1,44)	0,49	0,57
Clairance (ml/mn) > 60 (inclusion)	0,96 (0,72-1,28)	0,80	0,96 (0,66-1,39)	0,82	0,98 (0,61-1,57)	0,95	0,93
HbA1c ≥ 3 dans l'année	1,60 (1,34-1,90)	<0,001	1,91 (1,55-2,36)	<0,001	0,90 (0,64-1,27)	0,57	<0,001
Introduction insuline dans l'année	0,78 (0,47-1,28)	0,32	0,77 (0,44-1,31)	0,32	0,95 (0,26-3,38)	0,93	0,75
Traitement antibiotique dans l'année	1,11 (0,98-1,26)	0,082	1,14 (0,98-1,33)	0,08	1,14 (0,87-1,49)	0,31	0,99
Avoir été hospitalisé dans l'année	1,16 (1,00-1,34)	0,03	1,15 (0,98-1,35)	0,078	1,23 (0,91-1,65)	0,16	0,96
Nb consultations MG l'année de la vaccination							
0	Ref	<0,001	Ref	<0,001	Ref	<0,001	
1 à 4	1,51 (0,80-2,86)	0,20	1,36 (0,62-2,98)	0,43	1,96 (0,63-6,10)	0,24	0,60
5 et plus	2,01 (1,11-3,65)	0,02	2,02 (0,97-4,18)	0,056	2,12 (0,72-6,21)	1,68	0,94
Endocrinologue l'année de la vaccination	1,13 (0,93-1,37)	0,21	1,19 (0,95-1,49)	0,11	1,05 (0,69-1,61)	0,69	0,61
Cardiologue l'année de la vaccination	1,19 (1,02-1,39)	0,026	1,20 (1,00-1,45)	0,04	1,19 (0,88-1,63)	0,28	0,96
Pneumologue l'année de la vaccination	1,37 (1,00-1,87)	0,04	1,42 (1,00-2,01)	0,04	1,18 (0,58-2,41)	0,63	0,76

« p » en gras = p global pour les variables à 3 catégories ou plus (hors Beta).

Tableau III.4.4. Facteurs associés à l'entrée dans la vaccination antigrippale dans (1) la population non diabétique de 65 et plus (2) diabétiques tous âges, (3) diabétiques de moins de 65 ans (4) diabétiques de 65 ans et plus. Analyses multivariées après imputations multiples.

VARIABLES	POPULATION GENERALE > 65 ans Sans vaccin N=22 160		DIABETIQUES sans vaccin à l'entrée N=1836		DIABETIQUES <65 ans sans vaccin à l'entrée N=1730		DIABETIQUES >65 ans sans vaccin à l'entrée N=608				
	Model 1	p	Model 2	p	Beta model 1 et 2	Model 3	p	Beta model 1 et 3	Model 4	Beta model 1 et 4	
Sexe (femme versus homme)	0,88 (0,80-0,97)	0,001	0,76 (0,65-0,89)	<0,001	0,10	0,72 (0,60-0,86)	< 0,001	0,04	0,94 (0,68-1,23)	0,74	0,70
Age (continu)	1,06 (1,04-1,08)	< 0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,020	< 0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,026	< 0,001	0,83 (0,78-0,89)	<0,001	< 0,001
Diplôme à l'inclusion											
Pas de diplôme ou brevet	Ref	0,018	Ref	0,031		Ref	0,04		Ref	0,025	
CAP-BEP	0,95 (0,82-1,09)	0,49	0,90 (0,75-1,09)	0,30	0,68	1,00 (0,80-1,24)	0,99	0,70	0,68 (0,46-1,00)	0,05	0,11
BAC	1,03 (0,88-1,20)	0,70	1,03 (0,83-1,28)	0,76	0,98	1,12 (0,87-1,43)	0,37	0,57	0,87 (0,56-1,35)	0,55	0,49
BAC +2 ou 3	1,16 (0,99-1,35)	0,05	1,04 (0,84-1,30)	0,70	0,42	1,15 (0,89-1,47)	0,27	0,94	0,78 (0,49-1,24)	0,30	0,11
BAC >=+4	1,30 (1,13-1,50)	<0,001	1,14 (0,91-1,42)	0,22	0,32	1,07 (0,82-1,40)	0,59	0,205	1,27 (0,83-1,93)	0,25	0,91
Avoir une activité professionnelle à l'inclusion	0,97 (0,83-1,13)	0,70	1,12 (0,95-1,31)	0,16	0,20	1,09 (0,91-1,30)	0,30	0,31	1,17 (0,73-1,86)	0,50	0,45
Entrée dans l'ALD autre que diabète l'année de la vaccination	1,61 (1,41-1,84)	< 0,001	0,90 (0,65-1,26)	0,56	0,002	0,89 (0,61-1,32)	0,59	0,005	1,03 (0,53-2,00)	0,91	0,19
Santé perçue par rapport à une personne du même âge (à l'inclusion)											
Très bonne	Ref	0,106	Ref	0,087		Ref	0,09		Ref	0,046	
Bonne	0,98 (0,86-1,09)	0,68	1,03 (0,85-1,25)	0,70	0,59	1,04 (0,83-1,32)	0,68	0,58	1,03 (0,73-1,46)	0,85	0,76
Moyenne	0,87 (0,76-1,00)	0,06	1,06 (0,86-1,30)	0,55	0,12	1,10 (0,86-1,42)	0,41	0,10	1,01 (0,67-1,50)	0,95	0,50
Mauvaise	0,70 (0,61-0,81)	<0,001	1,14 (0,94-1,38)	0,16	< 0,001	1,25 (1,00-1,56)	0,043	< 0,001	0,81 (0,55-1,20)	0,30	0,49
Statut tabagique à l'inclusion											
Non fumeur	Ref	0,047	Ref	0,062		Ref	0,048		Ref	0,042	
Fumeur	1,06 (0,90-1,25)	0,48	0,99 (0,80-1,23)	0,97	0,63	1,04 (0,82-1,32)	0,75	0,89	0,78 (0,47-1,28)	0,33	0,24
Ancien fumeur	1,06 (0,96-1,17)	0,23	1,02 (0,88-1,18)	0,76	0,68	1,04 (0,87-1,24)	0,70	0,87	0,94 (0,69-1,27)	0,68	0,45
Cardiopathie ischémique (incident)	1,75 (1,23-2,48)	0,001	1,28 (0,66-2,48)	0,45	0,41	1,29 (0,60-2,80)	0,50	0,48	1,28 (0,34-4,77)	0,70	0,65
Accident cérébral (incident)	1,30 (0,78-2,17)	0,31	0,74 (0,17-3,22)	0,68	0,47	0,69 (0,09-5,48)	0,73	0,56	1,27 (0,14-1,10)	0,82	0,98
AOMI (incident)	0,75 (0,59-1,99)	0,40	1,00 (0,67-1,49)	0,98	0,24	0,94 (0,57-1,53)	0,79	0,44	1,12 (0,54-2,32)	0,74	0,31
Pression artérielle (<140/90) (inclusion)	1,03 (0,94-1,13)	0,44	1,14 (1,00-1,30)	0,044	0,22	1,23 (1,05-1,44)	0,008	0,05	0,90 (0,68-1,20)	0,49	0,37
Clairance de la créatininémie > 60 (ml/mn) (à l'inclusion)	0,87 (0,71-1,05)	0,16	0,98 (0,74-1,29)	0,89	0,48	0,98 (0,68-1,41)	0,94	0,54	1,01 (0,63-1,62)	0,94	0,54
Traitement antibiotique dans l'année	1,08 (0,98-1,18)	0,08	1,12 (0,98-1,28)	0,07	0,61	1,14 (0,98-1,32)	0,085	0,55	1,15 (0,88-1,49)	0,30	0,66
Avoir été hospitalisé l'année de la vaccination	1,05 (0,99-1,12)	0,062	1,17 (1,02-1,35)	0,022	0,87	1,19 (1,01-1,40)	0,033	0,78	1,23 (0,92-1,65)	0,15	0,69
Nb consultations MG dans l'année											
0	Ref	< 0,001	Ref	< 0,001		Ref	< 0,001		Ref	< 0,001	
1-4	1,91 (1,40-2,60)	<0,001	1,57 (0,83-2,96)	0,16	0,58	1,40 (0,64-3,05)	0,39	0,46	1,93 (0,62-6,02)	0,25	0,98
5 et plus	2,72 (2,04-3,62)	<0,001	2,27 (1,25-4,09)	0,006	0,58	2,27 (1,10-4,67)	0,024	0,65	2,07 (0,71-6,01)	0,17	0,62
Pneumologue dans l'année	1,08 (0,85-1,38)	0,49	1,40 (1,03-1,90)	0,029	0,19	1,51 (1,08-2,12)	0,015	0,15	1,23 (0,60-2,48)	0,56	0,74

IV - DISCUSSION GENERALE

Résultats principaux

Nos travaux ont mis en évidence des résultats défavorables aux femmes diabétiques de type 2 concernant différentes dimensions de soins :

- **Sur le plan biologique (objectif thérapeutique)** : le LDL-C est supérieur de 0,1g/L chez les femmes diabétiques à très haut risque cardio-vasculaire, y compris parmi celles prenant une statine de même puissance que celle prescrite aux hommes, et après ajustement sur les principaux facteurs (age, l'IMC, et la durée du diabète). Il existe ainsi un sur-risque cardio-vasculaire résiduel chez les femmes diabétiques. Cet excès de LDL-C pourrait être la conséquence de conditions métaboliques en lien avec le sexe biologique plutôt que le genre. Ce résultat suggère que les femmes diabétiques devraient bénéficier d'une statine de puissance suffisante et peut-être supérieure à celle des hommes pour tenter de réduire ce sur-risque comparé aux hommes

- **Sur le plan des traitements antihypertenseurs (procédures de soins)** : les femmes diabétiques hypertendues de notre population avaient une pression artérielle systolique et diastolique plus basses que celles des hommes diabétiques hypertendus. La délivrance d'un inhibiteur du SRA est, comparativement aux hommes diabétiques, moins fréquente chez les femmes en mono et bithérapie antihypertensive, témoignant d'un retard à l'initiation de la classe thérapeutique pourtant recommandée en première intention. En l'absence de différence de tolérance entre les sexes, ce résultat est probablement lié davantage à la prescription médicale qu'au choix des patients.

- **Sur le plan de la prévention (procédures de soins)** : par rapport aux hommes, les femmes diabétiques sont à risque de retard dans l'entrée dans la vaccination antigrippale, alors que ce vaccin est mis à disposition gratuitement via un bon de l'assurance maladie reçu à domicile pour les personnes diabétiques en ALD quel que soit leur âge. Il n'existe donc pas en France de frein financier à l'accès au vaccin antigrippal. Le retard d'entrée dans la vaccination antigrippale reposerait davantage d'un choix personnel du patient en lien avec son genre (hésitation vaccinale, perception du risque de la maladie, du vaccin, du besoin pour sa santé) que d'une pratique médicale sexuée en lien avec le genre de l'individu ou encore d'un défaut d'accès aux soins.

- **Sur le plan des examens de suivi et dépistage des complications (procédures de soins)**
: nous n'avons pas montré de différence entre les femmes et les hommes diabétiques pour la réalisation des examens biologiques de suivi et le dépistage des complications cardiaques (macro-vasculaire) ou ophtalmologique (rétinopathie diabétique) y compris après ajustement sur les principales caractéristiques socio-démographiques et médicales. La réalisation des examens de suivi pourrait davantage être liée au genre des patients et des médecins qu'au sexe biologique des individus.

Mesures des effets du genre et du sexe

Au cours de cette dernière décennie, après le constat de différences de résultats en santé entre les hommes et les femmes, la recherche médicale a connu une dynamique importante pour mieux comprendre les effets du sexe et du genre en santé. La prise en compte et l'intégration systématique du sexe et du genre à différents niveaux, de la recherche biomédicale et en sciences sociales jusqu'aux recommandations de bonnes pratiques émises par les sociétés savantes, est devenue une nécessité incontestable (186).

Nous avons vu que sexe et genre interagissent entre eux de manière continue : les différences biologiques observées ne sont pas uniquement liées au sexe biologique (187) et les différences de comportement en santé ne sont pas uniquement liées au genre. Si étudier les différences d'un paramètre biologique ou d'un comportement en santé entre les hommes et les femmes de manière descriptive ne pose pas de difficulté, comprendre les déterminants et mécanismes des différences observées entre les femmes et les hommes pose la question de « l'effet » du sexe et de « l'effet » du genre sur le paramètre observé et donc de leurs mesures respectives. Il n'y a pas de consensus à ce jour sur la manière la plus adéquate de prendre en compte le genre en épidémiologie. Il y a classiquement trois manières de le mesurer en épidémiologie: i) l'identité de genre auto-déclarée, ii) les scores de personnalités en fonction du sexe et iii) le diagnostic de genre, construit à partir de la présence ou de l'absence de caractéristiques sexuelles en fonction de leurs distributions dans une population considérée comme cela a été décrit par des auteurs (188). D'autres auteurs ont récemment proposé différentes approches de prise en compte du sexe et du genre dont une relativement proche du diagnostic de genre et qui consiste à définir et mesurer le genre en tant que médiateur social du sexe dans une population dont les caractéristiques socio-culturelles sont relativement homogènes (à l'opposé d'une approche alternative où le genre serait considéré comme une interaction entre le sexe et son environnement). Ainsi à partir

des variables disponibles d'ordre social, l'auteur propose d'en déduire un score de genre puis à émettre des hypothèses sur les mécanismes par lesquels ces variables sont liées entre elles, afin de définir des stratégies interprétatives appropriées. Dans ce sens une autre équipe a publié récemment une liste de 7 variables en lien avec le genre comme la capacité de travail, l'indépendance, la prise de risque, l'intelligence émotionnelle, les relations sociales et les discriminations (189). Selon ces auteurs la prise en compte de ces variables permettrait de faire la part des choses dans les comportements et attitudes spécifiques liés au genre contribuant aux processus de santé et de maladie, indépendamment ou en plus du sexe biologique et de l'identité de genre auto-déclarée. Le genre est donc un phénomène multidimensionnel, complexe à mesurer, selon un continuum de la féminité à la masculinité qui ne peut être réduit à une seule variable « genrée » comme une approximation parfaite du genre individuel. Cette limite doit être gardée à l'esprit lors de l'utilisation de variables comme marqueurs de genre. Ainsi, lorsque l'on souhaite étudier les différences entre les femmes et les hommes, la prise en compte des variables liées au genre est indispensable mais il n'existe pas de stratégie simple établie pour l'intégration de ces variables explicatives aux modèles d'analyses. La stratification sur le sexe reste une méthode qui devrait être employée chaque fois que possible tout comme la recherche d'interaction entre le sexe et les variables liées au genre. Dans notre travail, l'effectif de 2541 diabétiques de type 2 est intéressant en termes de puissance pour mesurer les associations. Cependant le déséquilibre hommes/femmes ou le faible nombre des antécédents cardio-vasculaires par exemple ne permet pas facilement de stratifier sur le sexe ou sur une autre caractéristique liée au genre et contraint parfois à prendre en compte cette variable uniquement dans l'ajustement.

Biais de sélection et représentativité des individus de la cohorte : impact sur nos résultats

Une des sources majeures de biais dans les études épidémiologiques provient des effets de sélection, qui surviennent lorsque la population observée diffère de la population cible en raison de phénomènes liés au recrutement ou au suivi des sujets (190). La participation des sujets à la Constances repose sur le volontariat, et il existe des effets de sélection qui peuvent intervenir lors de la constitution de la cohorte et tout au long du suivi de celle-ci. Pour y remédier, le recueil lors de l'inclusion d'un minimum de données sur les non-

participants (essentiellement âge, sexe, et CSP), permet de procéder ultérieurement à des redressements, bien qu'il ne soit pas toujours possible de recueillir les données de redressement pour l'ensemble des sujets non participants. De plus, il n'est pas toujours facile de savoir si ces données sont suffisantes pour contrôler les biais potentiels, car on sait par exemple qu'au sein de la même catégorie socio-économique existent de larges différences, notamment en termes de santé, de comportements, de modes de vie, ou de réseaux sociaux(191). Dans la cohorte Constances, un redressement a été effectué pour réduire ce biais de sélection. Pour la population d'individus diabétiques, les caractéristiques liées à la maladie ne sont pas prises en compte dans ce redressement de la population de la cohorte, si bien que les individus diabétiques participants peuvent avoir des caractéristiques assez différentes des non participants. Par exemple, les individus dont le diabète est multi-compliqué avec nécessité d'un recours important aux soins, ou les diabétiques considérant déjà subir suffisamment le fardeau de leur maladie, pourraient moins participer à la cohorte. Les diabétiques participants sont probablement des diabétiques davantage investis dans la gestion de leur santé et de leur diabète, ce qui pourrait jouer sur des objectifs de suivi plus favorables.

Afin d'évaluer ce biais de sélection potentiel de notre population de diabétiques de type 2 pharmacologiquement traités, il est possible de comparer notre population à deux autres sources de données en population française (tableau IV.1) : (a) les données d'ENTRED 2019 qui est une étude spécifique menée chez des individus diabétiques, par un tirage au sort de diabétiques identifiés dans le SDNS à partir de leurs consommations de traitements antidiabétiques (192). Toutefois cette étude peut présenter également un biais de sélection lié à l'acceptation des individus d'y participer ; (b) et les données de remboursement du SNDS qui présentent l'avantage d'être exhaustives et de ne pas avoir de biais de sélection sur les paramètres disponibles (Santé Publique France).

Alors que les femmes participent davantage à la cohorte Constances que les hommes (54% versus 46%), la présence d'un diabète vient inverser cet ordre avec des femmes diabétiques qui participent moins et il n'y a pas de redressement spécifique pour les individus diabétiques. En effet, dans notre population, il existe un déséquilibre femmes/hommes avec seulement 30 % de femmes soit un ratio H/F de 2,28. Dans ENTRED 2019, le ratio H/F est de 1,23 et de 1,24 sur une étude du SNDS menée en 2017 (15). Bien que les femmes de notre échantillon soient plus jeunes que les hommes, l'exercice d'une activité

professionnelle ne semble pas être la cause de ce déséquilibre, puisqu'elles n'exercent pas plus souvent d'activité professionnelle que les hommes. Les femmes diabétiques qui ont accepté de participer à la cohorte ont probablement de meilleurs résultats en santé que celles qui n'ont pas participé, comme pour les hommes diabétiques, mais il est probable que cet effet soit plus marqué chez les femmes en raison de la sélection plus forte comme un effet de sélection proportionnel à la participation. Ce déséquilibre peut cependant affecter la description des paramètres biologiques et cliniques de notre population pour lesquels il y a un effet significatif du sexe comme c'est le cas pour l'IMC, la dyslipidémie ou des complications cardio-vasculaires, raison pour laquelle nous avons présenté aussi nos résultats descriptifs en fonction du sexe. D'autre part ce biais de sélection peut minorer les différences observées entre les femmes et les hommes diabétiques comme le LDL-C ou encore expliquer par exemple pourquoi les femmes diabétiques de notre population ont une pression artérielle plus basse que celle des hommes. Cela peut également affecter les mesures d'association entre le sexe et la variable d'intérêt, en diminuant la force d'association.

Le niveau socio-économique global (estimé par la CSP) des individus de notre échantillon semble plus favorable comparé à celui observé dans ENTRED 2019, ce qui pourrait avoir des conséquences sur les comportements de santé. Étant donné que les femmes ont par ailleurs un niveau de diplôme et une CSP inférieure à ceux des hommes. Nous avons systématiquement ajusté sur le diplôme ou la CSP.

Comparée à celle du dernier volet de l'étude ENTRED 2019 dont les participants ont été tirés au sort dans le SNDS, notre population d'étude est plus jeune. Le recrutement de la cohorte Constances se fait sur la tranche d'âge 18-69 ans, si bien que la population diabétique est « mécaniquement » plus jeune. En termes d'impact sur nos résultats, le fait d'avoir des individus plus jeunes peut affecter principalement les données de prévalence, comme l'hypertension évaluée par la délivrance d'un antihypertenseur, en raison de la prévalence croissante de l'HTA avec l'âge, ou encore celle des soins de prévention comme la vaccination antigrippale, moins souvent réalisée chez les individus plus jeunes. Les antécédents cardio-vasculaires, dont la prévalence augmente avec l'âge, semblent discrètement moins prévalents dans notre population. Dans notre analyse sur la vaccination antigrippale ou l'effet de l'âge est majeur, nous avons stratifié sur l'âge. Dans nos autres analyses nous avons systématiquement ajusté nos résultats sur l'âge, si bien que les mesures

d'association entre nos variables principales et les variables explicatives ne devraient pas être impactées par l'âge moyen plus jeune de notre population.

Concernant les procédures de soins, les proportions de réalisation des examens biologiques de suivi de notre population et celles observées dans les données exhaustives du SNDS réalisées par Santé Publique France sont similaires, ceci est en faveur du fait que les individus de notre population diabétiques ont les mêmes pratiques en termes de suivi et dépistage des complications que les individus diabétiques français. Il en est de même pour la vaccination antigrippale, ou nous avons une couverture vaccinale un an avant l'inclusion de 51,2 % (entre 2011 et 2019) alors que la couverture vaccinale estimée dans le SNDS en 2008 et 2009 était respectivement de 53,6 et 58,5% (36) sachant que notre population de diabétiques est plus jeune et que le jeune âge est défavorable à la vaccination antigrippale.

Tableau IV.1. Principales caractéristiques de la population de diabétiques de Constances, d'ENTRED 2019 et du SNDS 2021.

VARIABLES	TOTAL N=2541	Santé Publique France 2021 - SNDS	ENTRED 2019 N=2714 (BEH)
Sexe (femmes)	30%		44,7%
Age moyen en année	60,9		67,6
IMC moyen	30,8		29,5
Tabac (fumeur)	12,7%		13,4%
HTA traitée	68,6%		77,6%
Hypolipémiant (n-1)	65,7%		63,8%
IDM	14,6%		18,6%
AVC	5,2%		7,8%
EAL (n-1)	2053 (80.8%)	77,8%	
HbA1c ≥ 3 (n-1)	1516 (59.7%)	55,3%	
Créatininémie (n-1)	2217 (87.2%)	89%	
Microalbuminurie (n-1)	1039 (40.9%)	40,5%	
Cardiologue (n-2)	832 (32.7%) (n-2 sans ECG)	36,8% (n-1 avec ECG)	
Ophthalmologiste (n-2)	983 (38.7%)	62,6%	

En conclusion, la population de diabétiques de type 2 pharmacologiquement traités issue de la Cohorte Constances a un ratio F/H déséquilibré comparativement aux données nationales, les individus sont plus jeunes et leurs CSP semble plus élevé que dans ENTRED 2019. Par ailleurs le taux de réalisations des examens de suivi est identique aux données nationales. Ceci confirme que la prise en compte du sexe, de l'âge, de la position sociale est indispensable pour les analyses réalisées chez les diabétiques de type 2 de la Cohorte Constances.

Forces et limites

Une des principales limites de notre travail est que nous ne disposons pas de l'HbA1C des individus dans les données biologiques d'inclusion. Ce paramètre est fondamental pour évaluer l'équilibre du diabète qui peut interférer avec certains éléments comme le LDL-C, qui peut être augmenté en cas de déséquilibre du diabète. L'HbA1C déclarée est similaire entre les hommes et les femmes mais il existe plus de 50 % de données manquantes et la concordance entre les HbA1c déclarées et réelles est probablement faible.

La variable « durée du diabète » est construite à partir de données déclaratives avec plus de 25% de données manquantes pour cette variable. Certains individus ont pu confondre l'âge du début avec la durée. Nous avons considéré comme données manquantes les déclarations d'âge de début de diabète de type 2 entre 0 et 20 ans que nous avons ensuite imputées pour les analyses multivariées. Pour les individus qui n'ont pas compris la question et qui ont déclaré une durée du diabète supérieure à 20 ans au lieu de l'âge du début, ceci peut « augmenter » la durée du diabète de ces individus. Cependant cela n'a pas de conséquence sur nos résultats dans la mesure où nous avons ajusté nos résultats non pas avec une variable continue mais avec la variable catégorielle « durée du diabète » codée en 3 catégories (<5 ans, 5 à 10 ans et ≥ 10 ans) si bien que les individus qui ont déclaré un diabète après l'âge de 20 ans ne peuvent pas être classés dans une autre catégorie que la catégorie « > 10 ans » du fait de l'âge du début du diabète de type 2 quasi exclusivement après l'âge de 20 ans.

Les données issues du SNDS dans Constances ne contiennent pas d'informations sur les consultations réalisées en milieu hospitalier public ou en centre de santé. D'une part ceci mène à sous évaluer l'accès aux soins de spécialité de second recours, notamment pour les personnes les moins fortunées qui vont consulter davantage en secteur 1 et donc en milieu hospitalier. D'autre part cela amène également à sous évaluer le recours aux soins des individus ayant les plus lourds antécédents médicaux, pour lesquels un suivi hospitalier est nécessaire ce qui peut générer de la confusion résiduelle lorsque nous avons intégré comme variables d'ajustement dans nos modèles les consultations réalisées chez un cardiologue ou un endocrinologue.

Nous n'avons pas pris en compte dans nos analyses le sexe du médecin (variable issue du SNDS). Les femmes diabétiques ont plus souvent un médecin généraliste femme que les hommes ; les médecins femmes pourraient être à l'origine d'un meilleur suivi que les

médecins hommes(1,2) Dans cette hypothèse la non prise en compte du sexe du médecin dans nos modèles multivariés concernant les procédures de soins pourrait minimiser les résultats défavorables observés chez les femmes.

Certaines femmes atteintes par le syndrome des ovaires polykystiques peuvent être traitées par metformine en cas d'intolérance au glucose et peuvent avoir été considérées comme diabétiques. Bien que la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques en France soit estimée à 10 %, il est peu probable que cela joue sur nos résultats car ce syndrome atteint les femmes jeunes et ce syndrome nécessite rarement la prescription de metformine. En théorie cela pourrait conduire à sous évaluer le taux de réalisation des examens de suivi et de vaccination antigrippale.

Nous n'avons pas pris en compte la prise de traitement hormonal de la ménopause mais du fait de sa faible prescription en raison des effets délétères identifiés, cela ne pourrait impacter sensiblement nos résultats sur le LDL-C ou nos mesures d'association entre nos différentes variables d'intérêt et le syndrome dépressif qui est plus fréquent chez les femmes et dont la fréquence peut être augmentée lors de la ménopause.

A côté de ces limites, l'intérêt majeur de la cohorte Constances est d'avoir en plus des données de remboursement du SNDS entre 2009 et 2019, des données socio-démographiques, des informations sur le mode de vie, des données cliniques et biologiques à l'inclusion.

Perspectives

Une partie de la recherche en épidémiologie chez les personnes diabétiques de type 2 devrait se concentrer sur les déterminants et mécanismes des différences observées liées au sexe et au genre afin de proposer à terme des stratégies de soins adaptées aux femmes et aux hommes diabétiques de type 2. La cohorte Constances peut répondre à ces enjeux en raison des nombreuses données en lien avec le sexe et le genre comme les données de position sociale, l'alimentation, l'activité physique, la consommation de tabac et d'alcool, l'IMC, les tours de taille et de hanches, les examens de biologie et l'appariement aux données du SNDS.

Premièrement, il pourrait être intéressant de comparer les personnes diabétiques et non diabétiques de la cohorte Constances, et selon leur sexe, pour un certain nombre de facteurs de risque ou de comorbidités tels que le tabac, la dépression, la consommation d'alcool, la sédentarité, l'alimentation. Ensuite la recherche d'interactions entre le diabète, le sexe et des facteurs d'intérêt comme l'observance médicamenteuse ou le dépistage du cancer colorectal par exemple en prenant en compte les différentes comorbidités, pourrait être intéressante. Comme pour la vaccination antigrippale, la comparaison des bêtas entre les populations de diabétiques et non diabétique sur les comorbidités précédemment décrites dans les modèles multivariés serait intéressante. En ce sens, le travail mené sur le LDL-C chez les individus diabétiques pourrait se poursuivre dans la population non diabétique de Constances afin d'étudier d'éventuelles différences de LDL-C entre les diabétiques et non diabétiques à risque cardio-vasculaire identique et puissance de statines identiques, puis chez les femmes et chez les hommes. De même ce travail pourrait se poursuivre par la recherche d'une interaction diabète, sexe et observance des statines par exemple puis par la comparaison des facteurs associés à l'observance des statines entre la population diabétiques et non diabétiques, afin d'identifier des facteurs permettant de personnaliser les soins en fonction des différentes comorbidités de la personne.

Deuxièmement, concernant les individus diabétiques de type 2, l'analyse des trajectoires des traitements avec la prise en compte de leurs prescripteurs et des caractéristiques socio-démographiques et cliniques des individus permettrait de déterminer qui initie et intensifie les traitements et pour quels patients en étudiant les différences potentielles entre les sexes. Étudier les différences de soins liées au sexe concernant le parcours de soins comme le recours aux services d'urgences et les hospitalisations en prenant en compte les données contextuelles d'accès aux soins (APL) ou encore de position sociale fait aussi partie des pistes de recherche prometteuses.

Troisièmement, le suivi des individus diabétiques dans le cadre de la Cohorte Constances permettra de suivre les pathologies incidentes (cardio-vasculaire, cancer) et d'analyser leurs déterminants en fonction du sexe et du genre. Bien que le nombre d'événements risque d'être relativement faible en raison de l'âge des individus inclus, cette fréquence va bien entendu augmenter à long terme. Il serait particulièrement intéressant d'étudier comment les facteurs de risque reconnus de diabète (hérédité, alimentation, activité physique,

tabagisme, IMC) différent entre les femmes et les hommes sur l'incidence du diabète, les cas incidents pouvant être identifiés à partir des données de remboursements.

Il serait utile d'évaluer dans quelle mesure l'HbA1c, qui est un paramètre clé de suivi et d'évaluation de la qualité de l'équilibre de la maladie, peut être récupéré dans la bio banque constituée à l'inclusion. Cela permettrait de prendre en compte ce facteur de confusion sur de nombreux résultats (complications cardio-vasculaires, mortalité, hospitalisation). L'intégration de cet élément permettrait d'étudier les liens entre le sexe, la position sociale ou le mode de vie et les critères d'évaluation choisis en prenant en compte l'équilibre du diabète via l'HbA1c.

V - Conclusion

La problématique de l'égalité des sexes et des genres est devenue un enjeu majeur dans notre société et ce dans de nombreux domaines dont celui de la santé. Les différences liées au sexe en matière de santé ont largement été investies ces dernières années par la recherche. Concernant le diabète, la recherche initiale s'était concentrée principalement sur la compréhension et la gestion des aspects biomédicaux de la maladie, notamment dans le domaine cardio-vasculaire, en se basant sur des populations majoritairement masculines. Au fil du temps, des disparités liées au sexe, défavorables aux femmes en termes de morbi-mortalité, ont progressivement été mises en évidence. Parallèlement, des différences défavorables aux femmes dans les soins dispensés aux personnes diabétiques ont également été observées. Il est devenu de plus en plus évident que les besoins en matière de soins du diabète varient en fonction du sexe et du genre qui nécessitent une meilleure compréhension de leurs interactions. C'est la raison pour laquelle cette thèse s'est intéressée à la qualité des soins prodigués aux personnes atteintes de diabète de type 2 en examinant les différences liées au sexe dans différents champs, dans le but de compléter les données existantes sur ce sujet. En fin de compte, trois des quatre études menées dans le cadre de cette thèse ont révélé des différences de qualité des soins associées au sexe, qui étaient défavorables aux femmes atteintes de diabète de type 2. Ces différences comprenaient notamment des variations dans les taux de LDL-C pouvant constituer un risque cardio-vasculaire résiduel chez les femmes, des retards dans l'initiation d'un traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) chez les femmes en mono ou bithérapie anti-hypertensive, ainsi que des retards dans l'entrée de la vaccination antigrippale.

La mise en évidence de ces disparités dans les soins prodigués aux femmes et aux hommes atteints de diabète de type 2 souligne l'importance de revoir les approches de gestion du diabète à différents niveaux, en tenant compte des spécificités de chaque sexe. Les essais cliniques doivent désormais systématiquement examiner les effets thérapeutiques et les effets secondaires en fonction du sexe, une tendance heureusement en augmentation. Les efforts de prévention devraient être axés en priorité sur les groupes à risque de développer le diabète, en prenant en compte les spécificités liées au genre, telles que l'activité professionnelle, les revenus, l'activité physique, et inclure ces spécificités dans leurs évaluations. Les recommandations professionnelles de bonnes pratiques devraient intégrer les différences liées au sexe en ce qui concerne les procédures de soins, les objectifs

thérapeutiques et les traitements recommandés. En outre, les professionnels de la santé devraient acquérir une sensibilisation accrue aux différences de soins liées au sexe lors de leur formation initiale et continue, pour offrir une gestion personnalisée des soins par la prise en compte des besoins spécifiques en matière de soins des femmes et hommes diabétiques de type 2. Une communication adaptée au profil du patient, notamment à son genre, pourrait améliorer l'adhésion au traitement et la prise en charge globale de la maladie. Enfin, la féminisation des professions médicales pourrait également contribuer à réduire les disparités de soins liées au sexe des patients. L'égalité des sexes dans les résultats de la prise en charge du diabète devrait désormais être une priorité incontestable de toutes les recherches et actions en matière de santé, et cela ne pourra être réalisé qu'en garantissant une prise en charge équitable en fonction du sexe.

BIBLIOGRAPHIE

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes-2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S19-40.
2. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023 Aug 26;NEJMoa2206916.
3. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte
5. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad192.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S158-90.
8. Qualité des soins [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/fr/health-topics/quality-of-care>
9. Aron DC. Quality indicators and performance measures in diabetes care. *Curr Diab Rep*. 2014 Mar;14(3):472.
10. Jiang DH, O'Connor PJ, Huguet N, Golden SH, McCoy RG. Modernizing Diabetes Care Quality Measures. *Health Aff Proj Hope*. 2022 Jul;41(7):955-62.
11. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jul 22;390(10092):415-23.
12. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Nov 6;21(1):241.
13. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2459-502.
14. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
15. Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Regnault N, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E, et al. Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. *Diabetes Metab*. 2020 Nov;46(6):472-9.
16. SPF. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>
17. Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
18. SPF. Surmortalité sur la période 2002-2011 des personnes diabétiques traitées

- pharmacologiquement en France métropolitaine par rapport à la population générale. Cohorte Entred 2001. Numéro thématique. Mortalité liée au diabète en France [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/surmortalite-sur-la-periode-2002-2011-des-personnes-diabetiques-traitees-pharmacologiquement-en-france-metropolitaine-par-rapport-a-la-population-g>
19. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1514-23.
 20. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 16;391(10138):2430-40.
 21. Grippe saisonnière [Internet]. [cited 2023 Aug 26]. Available from: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
 22. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021 Mar;39:A6-14.
 23. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36-44.
 24. Influenza Vaccination Is Associated With Reduced Cardiovascular Mortality in Adults With Diabetes- A Nationwide Cohort Study.pdf.
 25. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *Can Med Assoc J*. 2016 Oct 4;188(14):E342-51.
 26. Casanova L. Soutenu à Aix-Marseille Université le 31 mars 2022 par.
 27. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the Severity of Pandemic Influenza A (H1N1) Infection. *Diabetes Care*. 2010 Jul 1;33(7):1491-3.
 28. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Aug 23;347(aug23 1):f5061-f5061.
 29. Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 Aug 3;14(8):1853-66.
 30. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. 2013 Jul;68(7):658-63.
 31. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015 Dec;13(1):53.
 32. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Care in Diabetes-2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):s49-s67.2.
 33. Goeijenbier M, Van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, Van Genderen P, Beyer WEP, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine*. 2017 Sep;35(38):5095-101.
 34. Isabelle LP. Haute Autorité de santé. 2014;
 35. Jiménez-García et al. - 2014 - Coverage and predictors of vaccination against 201.pdf.
 36. Verger P, Cortaredona S, Pulcini C, Casanova L, Peretti-Watel P, Launay O. Characteristics of patients and physicians correlated with regular influenza vaccination in

- patients treated for type 2 diabetes: a follow-up study from 2008 to 2011 in southeastern France. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Oct;21(10):930.e1-930.e9.
37. Donnees de couverture vaccinale grippe par groupe d'age [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>
 38. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health.* 1999 Nov;89(11):1715-21.
 39. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2014 Apr;57(4):690-8.
 40. Breitling LP. Evidence of non-linearity in the association of glycemic control with influenza/pneumonia mortality: a study of 19 000 adults from the US general population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32(1):111-20.
 41. Gnatiuc L, Herrington W, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim H, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jul;6(7):538-46.
 42. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med.* 2019 Jul 12;17(1):136.
 43. Xu G, You D, Wong L, Duan D, Kong F, Zhang X, et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019 Apr;180(4):243-55.
 44. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med.* 2019 Dec;17(1):136.
 45. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jul;6(7):538-46.
 46. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet Lond Engl.* 2014 Jun 7;383(9933):1973-80.
 47. Wright et al. - 2019 - Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in .pdf.
 48. Gender Differences in Cardiovascular Risk Factors in Incident Diabetes - Search Results - PubMed [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/?term=Gender+Differences+in+Cardiovascular+Risk+Factors+in+Incident+Diabetes>
 49. PubMed entry [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32435821>
 50. Low Wang et al. - 2016 - Clinical Update Cardiovascular Disease in Diabete.pdf.
 51. Schroeder EB, Bayliss EA, Daugherty SL, Steiner JF. Gender differences in cardiovascular risk factors in incident diabetes. *Womens Health Issues Off Publ Jacobs Inst Womens Health.* 2014;24(1):e61-68.
 52. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering

treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017 May;35(5):922-44.

53. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015 Feb 10;313(6):603-15.

54. Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S, Ringa V, Becquemont L. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Review of Sex-Related Differences in Predisposition and Prevention. *Mayo Clin Proc*. 2019 Feb 1;94(2):287-308.

55. Nilsson PM, Theobald H, Journath G, Fritz T. Gender differences in risk factor control and treatment profile in diabetes: a study in 229 swedish primary health care centres. *Scand J Prim Health Care*. 2004 Mar;22(1):27-31.

56. Butalia S, Lewin AM, Simpson SH, Dasgupta K, Khan N, Pilote L, et al. Sex-based disparities in cardioprotective medication use in adults with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):117.

57. Krämer HU, Raum E, Rüter G, Schöttker B, Rothenbacher D, Rosemann T, 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 Jul 27;11:88.

58. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1469-79.

59. Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM, Gudbjörnsdottir S, Cederholm J, et al. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2011 Feb;18(1):97-105.

60. Wright AK, Welsh P, Gill JMR, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, et al. Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes. *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1542-53.

61. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.

62. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jan;8(1):36-49.

63. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-337.

64. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-77.

65. Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Kitazono T. Sex differences in cardiovascular risk, lifestyle, and psychological factors in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Biol Sex Differ*. 2023 May 22;14:32.

66. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Dec;3(12):958-67.

67. Raho E, van Oostrom SH, Visser M, Huisman M, Zantinge EM, Smit HA, et al.

- Generation shifts in smoking over 20 years in two Dutch population-based cohorts aged 20-100 years. *BMC Public Health*. 2015 Feb 13;15:142.
68. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking with Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation*. 2015 Nov 10;132(19):1795-804.
69. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2011 Oct 8;378(9799):1297-305.
70. Jeong SM, Yoo JE, Park J, Jung W, Lee KN, Han K, et al. Smoking behavior change and risk of cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jul 29;22(1):193.
71. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med*. 2013;274(2):176-91.
72. Bejan-Angoulvant T, Cornu C, Archambault P, Tudrej B, Audier P, Brabant Y, et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diabetes Metab*. 2015 Jun 1;41(3):195-201.
73. Ooi SW, Yeh ST, Chang YH, Li CY, Chen HF. Low mean HbA1c does not increase all-cause and cardiovascular mortality in patients with diabetes: Effect-modifications by anemia and chronic kidney disease stages. *PLoS ONE*. 2022 Aug 11;17(8):e0272137.
74. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):F456-62.
75. Maric-Bilkan C. Sex Differences in Diabetic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc*. 2020 Mar;95(3):587-99.
76. Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:103-6.
77. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(9):e19236.
78. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, Olson JA, Leese GP, Black M, et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia*. 2012 Sep;55(9):2335-42.
79. Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):109-11.
80. Nakayama Y, Yamaguchi S, Shinzato Y, Okamoto S, Millman JF, Yamashiro K, et al. Retrospective exploratory analyses on gender differences in determinants for incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2021 Jun 28;68(6):655-69.
81. de Jong M, Peters SAE, de Ritter R, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, et al. Sex Disparities in Cardiovascular Risk Factor Assessment and Screening for Diabetes-Related Complications in Individuals With Diabetes: A Systematic Review. *Front Endocrinol*. 2021;12:617902.
82. Williams JS, Bishu KG, St. Germain A, Egede LE. Trends in sex differences in the receipt of quality of care indicators among adults with diabetes: United States 2002-2011. *BMC Endocr Disord*. 2017 Jun 6;17(1):31.
83. Dicembrini I, Silverii GA, Clerico A, Fornengo R, Gabutti G, Sordi V, et al. Influenza: Diabetes as a risk factor for severe related-outcomes and the effectiveness of

- vaccination in diabetic population. A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2023 Jun;33(6):1099-110.
84. Zamorano-Leon JJ, Jimenez-Garcia R, Lopez-de-Andres A, de-Miguel-Diez J, Carabantes-Alarcon D, Albaladejo-Vicente R, et al. Low Levels of Influenza Vaccine Uptake among the Diabetic Population in Spain: A Time Trend Study from 2011 to 2020. *J Clin Med*. 2021 Dec 23;11(1):68.
 85. The Lancet Diabetes Endocrinology null. Sex disparities in diabetes: bridging the gap. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):839.
 86. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10250):565-82.
 87. Rosano GMC, Collins P. Gender differences in treatment of cardiovascular disease: a task force on gender of the ESC proposal on gender specific studies in cardiovascular pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Dec;24(6):662-3.
 88. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Dec 7;43(46):4777-88.
 89. Prendre en compte le sexe et le genre pour mieux soigner : un enjeu de sante publique - Haut Conseil a l'Egalite entre les femmes et les hommes [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://www.haut-conseil-egalite.gouv.fr/sante-droits-sexuels-et-reproductifs/travaux-du-hce/article/prendre-en-compte-le-sexe-et-le-genre-pour-mieux-soigner-un-enjeu-de-sante>
 90. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Sexe, genre et santé - Rapport d'analyse prospective 2020. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223570/fr/sexe-genre-et-sante-rapport-d-analyse-prospective-2020
 91. Riordan F, McHugh SM, O'Donovan C, Mtshede MN, Kearney PM. The Role of Physician and Practice Characteristics in the Quality of Diabetes Management in Primary Care: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020 Jun;35(6):1836-48.
 92. Arouni AJ, Rich EC. Physician gender and patient care. *J Gend-Specif Med JGSM Off J Partnersh Womens Health Columbia*. 2003;6(1):24-30.
 93. Berthold HK, Gouni-Berthold I, Besthorn KP, Böhm M, Krone W. Physician gender is associated with the quality of type 2 diabetes care. *J Intern Med*. 2008 Oct;264(4):340-50.
 94. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020 Mar;63(3):453-61.
 95. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016 Jun;37(3):278-316.
 96. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2017 May 1;131(9):833-46.
 97. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Jun;66(6):986-1002.
 98. Silva-Costa A, Rotenberg L, Toivanen S, Nobre AA, Barreto SM, Schmidt MI, et al. Lifetime night work exposure and the risk of type 2 diabetes: results from the longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Chronobiol Int*. 2020;37(9-10):1344-7.
 99. Gao Y, Gan T, Jiang L, Yu L, Tang D, Wang Y, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int*. 2020 Jan;37(1):29-46.
 100. Tatulashvili S, Fagherazzi G, Dow C, Cohen R, Fosse S, Bihan H. Socioeconomic inequalities and type 2 diabetes complications: A systematic review. *Diabetes Metab*.

2020 Apr;46(2):89-99.

101. Grintsova O, Maier W, Mielck A. Inequalities in health care among patients with type 2 diabetes by individual socio-economic status (SES) and regional deprivation: a systematic literature review. *Int J Equity Health*. 2014 Jun 2;13:43.
102. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001 Jun;24(6):1069-78.
103. Deischinger C, Dervic E, Leutner M, Kosi-Trebotic L, Klimek P, Kautzky A, et al. Diabetes mellitus is associated with a higher risk for major depressive disorder in women than in men. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Sep;8(1):e001430.
104. Chou LN, Raji MA, Yu X, Kuo YF. Trends in Diabetes Medication Taking and Incidence of Depression in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study from 2010 to 2018. *Int J Behav Med*. 2023 Mar 23;
105. Fosse-Edorh S, Fagot-Campagna A, Detournay B, Bihan H, Eschwege E, Gautier A, et al. Impact of socio-economic position on health and quality of care in adults with Type 2 diabetes in France: the Entred 2007 study. *Diabet Med*. 2015;32(11):1438-44.
106. Renoncement aux soins - la faible densité médicale est un facteur aggravant pour les personnes pauvres.pdf.
107. SPF. La Santé en action, Septembre 2017, n°441 Genre et santé. [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/la-sante-en-action-septembre-2017-n-441genre-et-sante>
108. Lersch PM, Jacob M, Hank K. Parenthood, Gender, and Personal Wealth. *Eur Sociol Rev*. 2017;33(3):410-22.
109. Hart PL. Women's perceptions of coronary heart disease: an integrative review. *J Cardiovasc Nurs*. 2005 Jun;20(3):170-6.
110. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, et al. Sex Differences in Acute Coronary Syndrome Symptom Presentation in Young Patients. *JAMA Intern Med*. 2013 Nov 11;173(20):1863-71.
111. Zhu R, Craciun I, Bernhards-Werge J, Jalo E, Poppitt SD, Silvestre MP, et al. Age- and sex-specific effects of a long-term lifestyle intervention on body weight and cardiometabolic health markers in adults with prediabetes: results from the diabetes prevention study PREVIEW. *Diabetologia*. 2022 Aug;65(8):1262-77.
112. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 3];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00220>
113. Thom G, Messow CM, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, McCombie L, et al. Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2021 Aug;38(8):e14395.
114. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):143-57.
115. Clemens KK, Woodward M, Neal B, Zinman B. Sex Disparities in Cardiovascular Outcome Trials of Populations With Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 May 1;43(5):1157-63.
116. Walker EA, Molitch M, Kramer MK, Kahn S, Ma Y, Edelstein S, et al. Adherence to preventive medications: predictors and outcomes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):1997-2002.
117. Onishi Y, Oura T, Matsui A, Matsuura J, Iwamoto N. Analysis of efficacy and safety of dulaglutide 0.75 mg stratified by sex in patients with type 2 diabetes in 2 randomized, controlled phase 3 studies in Japan. *Endocr J*. 2017 May 30;64(5):553-60.
118. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, et al.

- Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC: Figure 1. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2677-80.
119. Karalis DG, Wild RA, Maki KC, Gaskins R, Jacobson TA, Sponseller CA, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):833-41.
 120. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health* 2002. 2014 Feb;23(2):112-9.
 121. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020 Jun 5;11(1):32.
 122. Delpech R, Bloy G, Panjo H, Falcoff H, Ringa V, Rigal L. Physicians' preventive practices: more frequently performed for male patients and by female physicians. *BMC Health Serv Res*. 2020 Apr 20;20(1):331.
 123. Eberly LA, Yang L, Eneanya ND, Essien U, Julien H, Nathan AS, et al. Association of Race/Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use Among Patients With Diabetes in the US. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e216139.
 124. Funck KL, Bjerg L, Isaksen AA, Sandbæk A, Grove EL. Gender disparities in time-to-initiation of cardioprotective glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a Danish nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 10;21:279.
 125. Vimalananda VG, Miller DR, Hofer TP, Holleman RG, Klamerus ML, Kerr EA. Accounting for Clinical Action Reduces Estimates of Gender Disparities in Lipid Management for Diabetic Veterans. *J Gen Intern Med*. 2013 Jul;28(Suppl 2):529-35.
 126. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, Sattar N, et al. Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study Assessing Sex Disparities. *Circulation*. 2019 Jun 11;139(24):2742-53.
 127. Stedman M, Whyte MB, Laing I, Fryer AA, Torres BM, Robinson A, et al. Failure to control conventional cardiovascular risk factors in women with type 2 diabetes might explain worse mortality. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Aug 17:e3695.
 128. Butalia S, Lewin AM, Simpson SH, Dasgupta K, Khan N, Pilote L, et al. Sex-based disparities in cardioprotective medication use in adults with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):117.
 129. Krämer HU, Raum E, Rüter G, Schöttker B, Rothenbacher D, Rosemann T, 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 Dec;11(1):88.
 130. Casanova L, Carrier H, Martin de Vidales A, Cortaredona S, Verger P. Évolution des inégalités sociales de suivi du diabète en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur entre 2008 et 2011. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2017 Feb 1;65(1):29-40.
 131. Martínez-Baz I, Aguilar I, Morán J, Albéniz E, Aldaz P, Castilla J. Factors associated with continued adherence to influenza vaccination in the elderly. *Prev Med*. 2012 Sep;55(3):246-50.
 132. Okoli GN, Lam OLT, Racovitan F, Reddy VK, Righolt CH, Neilson C, et al. Seasonal influenza vaccination in older people: A systematic review and meta-analysis of the determining factors. Zeeb H, editor. *PLOS ONE*. 2020 Jun 18;15(6):e0234702.
 133. Kroneman M, Van Essen GA, John Paget W. Influenza vaccination coverage and reasons to refrain among high-risk persons in four European countries. *Vaccine*. 2006

Jan;24(5):622-8.

134. Bocquier A, Cortaredona S, Fressard L, Loulergue P, Raude J, Sultan A, et al. Trajectories of seasonal influenza vaccine uptake among French people with diabetes: a nationwide retrospective cohort study, 2006-2015. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2021 Mar 16];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617633/>
135. Bocquier A, Cortaredona S, Fressard L, Galtier F, Verger P. Seasonal influenza vaccination among people with diabetes: influence of patients' characteristics and healthcare use on behavioral changes. *Hum Vaccines Immunother*. 2020 Oct 2;16(10):2565-72.
136. Dugord C, Franc C. Trajectories and individual determinants of repeated seasonal flu vaccination use over the long term using data from the French E3N cohort. *Vaccine*. 2022 Aug;40(34):5030-43.
137. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol*. 2015 Dec;30(12):1317-28.
138. Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellicer M, Guéguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health*. 2010 Aug 12;10:479.
139. Morin AJS, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just JL, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2011 Oct 1;59(5):327-40.
140. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(11):2001-7.
141. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2019 Nov 11]. Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
142. Méthode [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie/methode-cartographie-pathologies-depenses-assurance-maladie>
143. Fosse-Edorh S, Rigou A, Morin S, Fezeu L, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A. Algorithmes basés sur les données médico-administratives dans le champ des maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques, et en particulier du diabète. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2017 Oct 1;65:S168-73.
144. Jee SH, Cabana MD. Indices for continuity of care: a systematic review of the literature. *Med Care Res Rev MCRR*. 2006 Apr;63(2):158-88.
145. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun 1;18(6):499-502.
146. S. Levey A, A. Stevens L, H. Schmid C, Yaping (Lucy) Zhang, F. Castro III A, I. Feldman H, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 May 5 [cited 2023 Aug 30]; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
147. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
148. Al-Salameh A, Bucher S, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Berrut G, Bertin P, et al. Gender-Related Differences in the Control of Cardiovascular Risk Factors in Primary

- Care for Elderly Patients With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Can J Diabetes*. 2018 Aug;42(4):365-371.e2.
149. Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S, Cederholm J, et al. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2011 Feb;18(1):97-105.
150. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81.
151. Weng TC, Yang YHK, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51.
152. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
153. Chehrei A, Sadrnia S, Keshteli AH, Daneshmand MA, Rezaei J. Correlation of dyslipidemia with waist to height ratio, waist circumference, and body mass index in Iranian adults. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(2):248-53.
154. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, 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 Dec 15;54(25):2366-73.
155. Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Shimaoka K, Seto S, Yano K. Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index. *Circulation*. 1996 Jul 1;94(1):61-6.
156. Delpech R, Ringa V, Falcoff H, Rigal L. Primary prevention of cardiovascular disease: More patient gender-based differences in risk evaluation among male general practitioners. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Nov;23(17):1831-8.
157. Patrice C, Delpech R, Panjo H, Falcoff H, Saurel-Cubizolles MJ, Ringa V, et al. Differences based on patient gender in the management of hypertension: a multilevel analysis. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan 27;
158. Billimek J, Malik S, Sorkin DH, Schmalbach P, Ngo-Metzger Q, Greenfield S, et al. Understanding Disparities in Lipid Management Among Patients with Type 2 Diabetes: Gender Differences in Medication Nonadherence after Treatment Intensification. *Womens Health Issues*. 2015 Jan;25(1):6-12.
159. Kim C, Kerr EA, Bernstein SJ, Krein SL. Gender disparities in lipid management: the presence of disparities depends on the quality measure. *Am J Manag Care*. 2006 Mar;12(3):133-6.
160. Morieri ML, Perrone V, Veronesi C, Degli Esposti L, Andretta M, Plebani M, et al. Improving statin treatment strategies to reduce LDL-cholesterol: factors associated with targets' attainment in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jul 16;20(1):144.
161. Marant C, Romon I, Fosse S, Weill A, Simon D, Eschwège E, et al. French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34(1):38-45.
162. Williams BA, Rajpura J, Paprocki YM, Kumar N, Voyce S, Brady JP, et al. Temporal Trends in Cardiovascular Outcomes and Costs Among Patients with Type 2 Diabetes. *Am Heart J*. 2023 Jul 27;S0002-8703(23)00185-0.
163. Bager JE, Manhem K, Andersson T, Hjerpe P, Bengtsson-Boström K, Ljungman C, et al. Hypertension: sex-related differences in drug treatment, prevalence and blood

- pressure control in primary care. *J Hum Hypertens*. 2023 Aug;37(8):662-70.
164. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2677-80.
165. [Management of adults with essential hypertension--2005 update--guidelines]. *J Mal Vasc*. 2006 Feb;31(1):16-33.
166. Rossi MF, Tumminello A, Marconi M, Gualano MR, Santoro PE, Malorni W, et al. Sex and gender differences in migraines: a narrative review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2022 Sep;43(9):5729-34.
167. Kunimura A, Himuro N, Fujiyoshi A, Segawa H, Ohnishi H, Saitoh S. The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2019 May;42(5):669-80.
168. Hippisley-Cox J, O'Hanlon S, Coupland C. Association of deprivation, ethnicity, and sex with quality indicators for diabetes: population based survey of 53,000 patients in primary care. *BMJ*. 2004 Nov 27;329(7477):1267-9.
169. Casanova L, Bocquier A, Cortaredona S, Nauleau S, Sauze L, Sciortino V, et al. Membership in a diabetes-care network and adherence to clinical practice guidelines for treating type 2 diabetes among general practitioners: A four-year follow-up. *Prim Care Diabetes*. 2016 Oct;10(5):342-51.
170. Grintsova O, Maier W, Mielck A. Inequalities in health care among patients with type 2 diabetes by individual socio-economic status (SES) and regional deprivation: a systematic literature review. *Int J Equity Health*. 2014 Jun 2;13:43.
171. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug;33(34):4161-4.
172. Paul D. Allison. *Survival Analysis Using SAS: A Practical Guide*. 2010 324;
173. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'age [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>
174. Bocquier A, Cortaredona S, Fressard L, Loulergue P, Raude J, Sultan A, et al. Trajectories of seasonal influenza vaccine uptake among French people with diabetes: a nationwide retrospective cohort study, 2006-2015. *BMC Public Health*. 2019 Jul 9;19:918.
175. Dugord C, Franc C. Trajectories and individual determinants of repeated seasonal flu vaccination use over the long term using data from the French E3N cohort. *Vaccine*. 2022 Aug;40(34):5030-43.
176. Jimenez-Trujillo et al. - 2013 - Influenza vaccination coverage rates among diabete.pdf.
177. Rey D, Fressard L, Cortaredona S, Bocquier A, Gautier A, Peretti-Watel P, et al. Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. *Eurosurveillance [Internet]*. 2018 Apr 26 [cited 2023 Aug 26];23(17). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.17.17-00816>
178. Spila Alegiani S, Alfonsi V, Appalgren EC, Ferrara L, Gallo T, Alicino C, et al. Active surveillance for safety monitoring of seasonal influenza vaccines in Italy, 2015/2016 season. *BMC Public Health*. 2018 Dec;18(1):1401.
179. Van Balveren-Slingerland et al. - 2015 - Web-based intensive monitoring of adverse events f.pdf.

180. Yu MC, Chou YL, Lee PL, Yang YC, Chen KT. Influenza vaccination coverage and factors affecting adherence to influenza vaccination among patients with diabetes in Taiwan. *Hum Vaccines Immunother.* 2014 Apr 28;10(4):1028-35.
181. Nagata JM, Hernández-Ramos I, Kurup AS, Albrecht D, Vivas-Torrealba C, Franco-Paredes C. Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults 2:65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. *BMC Public Health.* 2013 Dec;13(1):388.
182. Dower J, Donald M, Begum N, Vlack S, Ozolins I. Patterns and determinants of influenza and pneumococcal immunisation among adults with chronic disease living in Queensland, Australia. *Vaccine.* 2011 Apr;29(16):3031-7.
183. Grandhi GR, Mszar R, Vahidy F, Valero-Elizondo J, Blankstein R, Blaha MJ, et al. Sociodemographic Disparities in Influenza Vaccination Among Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2023 Aug 26]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2770175>
184. Boiron K, Sarazin M, Debin M, Raude J, Rossignol L, Guerrisi C, et al. Opinion about seasonal influenza vaccination among the general population 3 years after the A(H1N1)pdm2009 influenza pandemic. *Vaccine.* 2015 Nov;33(48):6849-54.
185. Verger P, Bocquier A, Vergélys C, Ward J, Peretti-Watel P. Flu vaccination among patients with diabetes: motives, perceptions, trust, and risk culture - a qualitative survey. *BMC Public Health.* 2018 Dec;18(1):569.
186. White J, Tannenbaum C, Klinge I, Schiebinger L, Clayton J. The Integration of Sex and Gender Considerations Into Biomedical Research: Lessons From International Funding Agencies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 27;106(10):3034-48.
187. Colineaux H, Neufcourt L, Delpierre C, Kelly-Irving M, Lepage B. Explaining biological differences between men and women by gendered mechanisms. *Emerg Themes Epidemiol.* 2023 Mar 23;20:2.
188. Smith PM, Koehoorn M. Measuring gender when you don't have a gender measure: constructing a gender index using survey data. *Int J Equity Health.* 2016 May 28;15(1):82.
189. Nielsen MW, Stefanick ML, Peragine D, Neilands TB, Ioannidis JPA, Pilote L, et al. Gender-related variables for health research. *Biol Sex Differ.* 2021 Feb 22;12(1):23.
190. adsp n° 78 - Apport des cohortes à la connaissance de la santé [Internet]. [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/adsp?clef=118>
191. Socioeconomic, demographic, occupational, and health factors associated with participation in a long-term epidemiologic survey: a prospective study of the French GAZEL cohort and its target population - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/11495861/>
192. SPF. Etudes Entred : un dispositif pour améliorer la connaissance de l'état de santé des personnes présentant un diabète en France - Premiers résultats de la troisième édition conduite en métropole en 2019 [Internet]. [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/etudes-entred-un-dispositif-pour-ameliorer-la-connaissance-de-l-etat-de-sante-des-personnes-presentant-un-diabete-en-france-premiers-resultats>

ANNEXE. Article publié (objectif 1).

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (xxxx) xxx, xxx



Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



Women with type 2 diabetes have LDL cholesterol levels higher than those of men, regardless of their treatment and their cardiovascular risk level

Sylvain Paquet^{a,b,*}, Jeanne Sassenou^{a,b}, Virginie Ringa^b, Sebastien Czernichow^{c,ct}, Marie Zins^e, Anna Ozgulere^e, Laurent Rigal^{a,b}

^a Department of General Practice, University of Paris-Saclay, Paris, France

^b CESP (Centre for Research in Epidemiology and Population Health), Inserm U1018, Université Paris-Saclay, Équipe soins primaires et prévention, Villejuif, France

^c Université de Paris, Paris, France; AP-HP, Service de Nutrition, Centre Spécialisé Obésité, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

^d Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), UMR 1153, Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^e Inserm, Population-based Epidemiologic Cohorts Units, UMS 011, Villejuif, France

Received 28 July 2022; received in revised form 14 February 2023; accepted 20 March 2023

Handling Editor: S. Piro

Available online ■ ■ ■

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Cholesterol;
Lipid lowering
treatment;
Statins;
Gender

Abstract Background and aims: Several works have shown that control of the principal cardiovascular risk factors, especially LDL-C, is poorer among women with type 2 diabetes than men with this disease. Our objectives were to compare the statin treatments and LDL-C levels between men and women with type 2 diabetes, according to the potency of the statin they take, while taking their cardiovascular risk level into account.

Method and results: This is a descriptive cross-sectional study within the French CONSTANCES cohort. At inclusion, each individual completed several self-administered questionnaires. Data were then matched to their health insurance fund reimbursement data. The study population comprises cohort members with pharmacologically treated type 2 diabetes. We identified 2541 individuals with type 2 diabetes; 2214 had an available LDL-C value. In the total sample, treatment by statins did not differ between men and women, while the women had a higher mean LDL-C level than men. The analyses stratified by cardiovascular risk showed that women at very high cardiovascular risk received significantly less frequent statin delivery than men (OR = 0.72 [0.56-0.92]; $p = 0.01$). At the same time, women received the same rate of high-potency statins as men. Women taking equivalently potent statins had significantly higher LDL-C levels than men did.

Conclusion: For the same cardiovascular risk level and the same statin treatment, women had an LDL-C level higher than that of men. They thus present a residual cardiovascular risk that justifies intensification of their statin treatment if tolerance allows.

© 2023 Published by Elsevier B.V. on behalf of The Italian Diabetes Society, the Italian Society for the Study of Atherosclerosis, the Italian Society of Human Nutrition and the Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University.

* Corresponding author. Centre d'épidémiologie et de santé des populations - CESP, Équipe soins primaires et prévention, 16 Av. Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif France.

E-mail addresses: sylvain.paquet@universite-paris-saclay.fr (S. Paquet), jeanne.sassenou@universite-paris-saclay.fr (J. Sassenou), virginie.ringa@inserm.fr (V. Ringa), sebastien.czernichow@aphp.fr (S. Czernichow), marie.zins@inserm.fr (M. Zins), anna.ozgulere@inserm.fr (A. Ozgulere), laurent.rigal@universite-paris-saclay.fr (L. Rigal).

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.03.015>

0939-4753/© 2023 Published by Elsevier B.V. on behalf of The Italian Diabetes Society, the Italian Society for the Study of Atherosclerosis, the Italian Society of Human Nutrition and the Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University.

Please cite this article as: Paquet S et al., Women with type 2 diabetes have LDL cholesterol levels higher than those of men, regardless of their treatment and their cardiovascular risk level, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.03.015>

1. Background

Cardiovascular diseases are the principal cause of death among patients with type 2 diabetes [1,2]. A high level of evidence shows the value of controlling the principal cardiovascular risk factors to reduce cardiovascular morbidity and mortality in this population. A reduction in LDL-cholesterol (LDL-C) of 0.39 mg/L in patients with diabetes reduces the risk of death from all causes by 9% and the risk of cardiovascular mortality by 13%. Better control of these risk factors has led to a decrease in both morbidity and mortality among patients with diabetes in recent years. Nonetheless because this decrease has been lower among women than men [3], the relative risk of stroke and death from cardiovascular diseases remains higher among women with diabetes than among men with this disease [4,5]. A portion of these differences may be due to better control of risk factors among men. Some studies have shown such differences for LDL-C [6,7].

The reasons that might explain this difference between the sexes in LDL-C control are probably multiple and remain inadequately understood. One hypothesis frequently advanced in the literature is that men and women may receive different treatment. Women may be prescribed lipid-lowering agents less often than men and, at the same time, the treatments prescribed may be qualitatively different, with less potent statins used for women than men. Few studies have thus far compared the potencies of statins between men and women with type 2 diabetes. The literature remains inconsistent about the prescription of lipid-lowering agents⁶ and very limited about statin potency. In a study of veterans with diabetes, Vimalananda et al. [8] showed that women received statins of moderate and high potency significantly less often than men, and that for equivalent statin potency, LDL-C levels were higher among women. Nonetheless, this study took individual cardiovascular risk into account insufficiently, as is frequently the case in publications, which most often consider only cardiovascular history. Nonetheless the cardiovascular risk levels of men and women, which are unlikely to be identical, modify both the LDL-C objective as well as the type of statin prescribed. To understand the factors that determine the sex differences related to LDL-C, it appears necessary to take individual cardiovascular risk levels into account in studying the frequency of statin treatment utilization and especially its potency.

We hypothesize that if the LDL-C level among women with diabetes is higher than among men, this is due in part to differences in lipid-lowering agents. That is, for equal cardiovascular risk, women receive statins less often than men, and when they do receive them, the potency of the statins they receive is lower than that used for men. On the other hand, we hypothesize that at equal cardiovascular risk and equal statin potency, the LDL-C level does not differ between the two sexes.

Our objectives are to compare the statin treatments of men and women with type 2 diabetes and then their LDL-

C levels according to the potency of these statins, while taking cardiovascular risk levels into account.

2. Methods

2.1. Study design

The data analyzed come from the French CONSTANCES cohort [9,10]. During the 7-year period from 2012 through 2019, this cohort used random drawing from the lists of individuals insured by the CNAM-TS to include 196 477 persons aged 18-69 years. At inclusion, each individual completed several self-administered questionnaires. They also had a medical interview with a standardized clinical examination (blood pressure and BMI especially) and a blood sample (in particular for a lipid profile and creatinine levels) in one of 22 CNAM-TS (principal national health insurance fund) health centers across France. These individuals' data were then matched to their CNAM-TS reimbursement data [11] for the 3 years before inclusion.

2.2. Population

The population study comprises the subjects with type 2 diabetes treated pharmacologically for at least 2 years at inclusion. In accordance with the literature, we considered that subjects who had been reimbursed for the purchase of oral antidiabetic agents and/or insulin from a pharmacy at least three times during the year before inclusion (n-1) or the preceding year (n-2) to have pharmacologically treated type 2 diabetes [12]. Moreover, subjects treated only with insulin were considered to have type 2 diabetes if they had begun insulin treatment after their 45th birthday, or for those individuals younger than 45 years, if the interval between the diabetes diagnosis and insulin treatment exceeded two years [13,14].

2.3. Explanatory variables

The self-administered questionnaires provided the following data: social and demographic characteristics (sex, age, and socio-occupational category, defined by the French PCS nomenclature), lifestyle habits (smoking status, classified as non-smoker, smoker, and ex-smoker; alcohol consumption, via the AUDIT score [15], physical activity on a continuous scale from 0 to 10), age at diabetes onset, and age at start of insulin treatment. Some also reported various comorbidities, such as thyroid disease.

Additional characteristics came from the reimbursement data: existence of any chronic diseases in addition to diabetes (the costs of some chronic diseases are covered at 100% by the health insurance fund and can be identified in reimbursement data by the term long-term condition [ALDI] and how many (0, 1, 2, and 2:3), and then, all for the year before inclusion (n-1): the mean number of visits to a general practitioner (GP), if they had consulted a cardiologist or an endocrinologist, if they had a lipid profile, the number of HbA1c tests they had had, and if they had filled

prescriptions for antihypertensive drugs (0, 1, 2, and C:3), lipid-lowering agents, oral antidiabetic agents, or insulin.

To estimate their adherence to statin prescriptions, the percentage of the number of days covered by a statin tablet the year before inclusion was calculated by the ratio between the number of tablets they received from the pharmacy that year and the number of days between the first and last prescriptions filled at pharmacies that year [16].

Cardiovascular history (ischemic heart disease, peripheral arterial disease, and stroke) was determined from the individual self-administered questionnaire, from questionnaires completed by the physicians during the medical interview, as well as from reimbursement data (long-term condition, and coding of diseases during any hospitalizations).

Cardiovascular risk was determined with the classification used in the guidelines for the management of dyslipidemia issued in 2016 by the European Society of Cardiology [17]. Individuals with type 2 diabetes and at least one other major cardiovascular risk factor (active smoking, chronic hypertension, cardiovascular history, or severe kidney failure, defined by an estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 ml/min) were classified in the group at very high risk (risk of death from a cardiovascular cause in the next 10 years > 10%). Those with type 2 diabetes with no other risk factors or cardiovascular history were classified in the group at high cardiovascular risk (risk of death from a cardiovascular event within 10 years ranging between 5 and 10%).

2.4. Variables of interest

The three treatment variables of interest were the filling of prescriptions during the year preceding inclusion for three types of treatment: (1) any lipid-lowering agent (not necessarily a statin), (2) a statin, and (3) a high-potency statin. The statins were classified in two categories (moderate or strong) based on the meta-analysis by Weng [18], who classified them into four categories according to their capacity to reduce LDL-C (<20%, 20-30%, 30-40%, >40%) (Table 4). The statins we classified in the high-potency category have the capacity to reduce LDL-C by 40% or more; accordingly, those in the moderate potency category reduce it by less than 40%.

The measured LDL-C level was the final variable of interest (continuous variable).

2.5. Statistical analyses

We began by searching for the differences in all lipid-lowering agents between men and women with diabetes. To determine the treatments (all lipid-lowering agents, statins, and high-potency statins) for which these differences were observed, we compared men and women (first during bivariate and then multivariate logistic regressions) for the filling of prescriptions for lipid-lowering agents and then statins among all individuals, and then for high-potency (compared with moderate potency) statins among those treated with statins.

Then we examined the differences in LDL-C levels between men and women receiving identical treatment. For this purpose, we compared (by bivariate and then multivariate linear regressions) the LDL-C level between the two sexes: 1) among all individuals, 2) among those treated with any lipid-lowering agent, 3) among those treated with statins, and 4) among those treated by moderately potent statins compared with those receiving highly potent statins.

The adjustment variables selected for the multivariate model were the individual characteristics significantly associated with the LDL-C level in the bivariate analysis ($p < 0.05$) in the total sample (sex, age, duration of diabetes, BMI, thyroid disease, insulin treatment, and consultation with endocrinologist or cardiologist during year $n-1$), or relevant according to the literature (PCS and physical activity) [19]. To adjust for their cardiovascular risk, we integrated into the model the following variables: smoking status, antihypertensive treatments, cardiovascular history, and eGFR.

Finally, we repeated the preceding strategy of analysis, but instead of adjusting for cardiovascular risk, we stratified by it. This enabled us to look for sex differences in treatment and in LDL-C levels among patients at very high cardiovascular risk. The adjustment variables for the preceding multivariate model related to the calculation of cardiovascular risk were not integrated in the stratified multivariate model.

For the multivariate analysis, we performed multiple imputations for missing data with the R MICE package. Analyses were performed with R software, version 3.14.0.

2.6. Legal authorizations

The French National Data Protection Authority (Commission nationale de l'informatique et des libertés) authorized the CONSTANCES cohort, which was then approved by the National Medical Council and the Institutional Review Board of the National Institute for Health and Medical Research (Institut national de la santé et de la recherche médicale). All participants provided written informed consent.

3. Results

3.1. Description of the sample

Among the participants with CNAM-TS reimbursement data available ($N = 170\,140$), 2870 individuals (1.7%) were identified to have had pharmacologically treated diabetes for at least two years, and 2541 of them had type 2 diabetes. LDL-C levels were available in turn for 2214, who comprise the final sample.

Men accounted for 68.7% of this sample (Table 1). The mean (SD) age of the individuals included was 61.1 (7.3) years: 61.6 (6.9) for men and 59.9 (8.1) for women ($p < 0.01$). Most (88.6%, $n = 1869$) were born in Europe, with no significant difference between men and women ($p = 0.10$). The mean age at diabetes onset was 50.8 (8.6) years: 51 (8.25) for men and 50.3 (9.45) for women

Table 1 Individuals' socio-demographic and medical characteristics (n = 2214).

VARIABLES	TOTAL	NA	MEN	NA	WOMEN	NA	p
Sex	2214		1520 (68.7%)		694 (31.3%)		
Age at inclusion	395 (17.8%)		235 (15.5%)		160 (23.1%)		<i>p</i> < 0.01
<55 years	968 (43.7%)		680 (44.7%)		288 (41.5%)		
55-65	851 (38.4%)		605 (39.8%)		246 (35.4%)		
>65	58 (2.6%)	344	45 (3.0%)	221	13 (2.3%)	123	<i>P</i> <0.D1
Socio-occupational categories (PCS)							
Tradespeople, shopkeepers, company heads	476 (25.5%)		401 (30.9%)		75 (13.1%)		
Manager, professionals	455 (24.3%)		315 (24.2%)		140 (24.5%)		
Intermediate occupations	444 (23.7%)		165 (12.7%)		279 (48.9%)		
Office, sales, and service workers	437 (23.4%)		373 (28.7%)		64 (11.2%)		
Workers/farmers							
Number of ALO at inclusion	311 (14.0%)		219 (14.3%)		92 (13.3%)		<i>p</i> = 0.37
0	1440 (65.0%)		995 (65.5%)		445 (64.1%)		
1	463 (20.9%)		306 (20.1%)		157 (22.6%)		
2							
Duration of diabetes	424 (19.2%)	541	280 (18.4%)	379	144 (20.7%)	162	<i>p</i> = 0.2
<5 years	501 (22.6%)		334 (22.0%)		167 (24.1%)		
5-10 years	748 (33.8%)		527 (34.7%)		221 (31.8%)		
>10 years							
Smoking status at inclusion	780 (35.2%)	140	390 (25.7%)	89	390 (56.2%)	28	<i>p</i> < 0.01
Non-smoker	249 (11.2%)		193 (12.7%)		56 (8.1%)		
Smoker	1045 (47.2%)		848 (55.8%)		197 (28.4%)		
Ex-smoker							
Alcohol consumption (AUDIT)	196 (8.9%)	241	86 (5.7%)	149	110 (15.9%)	92	<i>p</i> < 0.01
Abstinence	1370 (61.9%)		940 (61.8%)		430 (62.0%)		
Neither abuse nor dependence	287 (13.0%)		244 (16.1%)		43 (6.2%)		
Abuse	120 (5.4%)		101 (6.6%)		19 (2.7%)		
Dependence							
Physical activity 11-71	4.3	161	4.3	92	4.2	69	<i>p</i> = 0.41
Thyroid disease	273 (12.3%)	110	88 (5.8%)	75	185 (26.7%)	35	<i>P</i> <0.D1
Depressive syndrome (CES-D)	532 (24.0%)	273	290 (19.1%)	168	242 (34.9%)	105	<i>p</i> < 0.01
Ischemic heart disease (Y/N)	310 (14%)		258 (17.0%)		52 (7.5%)		<i>p</i> < 0.01
Stroke (Y/N)	114 (5.1%)		90 (5.9%)		24 (3.5%)		<i>p</i> = 0.02
Peripheral artery disease	139 (6.3%)		114 (7.5%)		25 (3.6%)		<i>p</i> < 0.01
BMI	288 (13.0%)	25	194 (12.8%)	19	94 (13.5%)	6	<i>p</i> <0.D1
<25	797 (36.0%)		618 (40.7%)		179 (25.8%)		
25-30	1104 (49.9%)		689 (45.3%)		415 (59.8%)		
>30							
Waist circumference (cm)	103.5	8	104.8	7	100.7	1	<i>P</i> <0.D1
Hip circumference (cm)	105.1	10	103.2	7	109.5	3	<i>p</i> < 0.01
Mean SBP	141 (sd = 17.2)	55	143 (sd = 16.4)	37	138 (sd = 18.4)	18	<i>P</i> <0.D1
Mean DBP	81 (sd = 9.58)	55	82 (sd = 9.50)	37	79 (sd = 9.67)	18	<i>p</i> < 0.01
Total cholesterol (g/L)	1.85 (sd = 0.39)		1.79 (sd = 0.37)		1.96 (sd = 0.39)		<i>p</i> <0.D1
Cholesterol HDL (g/L)	0.48 (sd = 0.14)		0.46 (sd = 0.12)		0.53 (sd = 0.16)		<i>p</i> < 0.01
Triglycerides (g/L)	1.37 (sd = 0.61)		1.37 (sd = 0.61)		1.39 (sd = 0.61)		<i>p</i> = 0.5
eGFR (ml/min)	2069 (93.5%)	55	1434 (94.3%)	26	635 (91.5%)	29	<i>p</i> = 0.8
>60	65 (2.9%)		44 (2.9%)		21 (3.0%)		
45-60	25 (1.1%)		16 (1.1%)		9 (1.3%)		
<45							
Lipid assay (n-1) (Y/N)	1805 (81.5%)		1790 (80.8%)		1212 (79.7%)		<i>p</i> = 0.05
Hba1C:., 3 (n-1) (Y/N)	1312 (59.3%)		906 (59.6%)		406 (58.5%)		<i>p</i> = 0.65
No. classes of hypertension treatment	752 (34.0%)		505 (33.2%)		247 (35.6%)		<i>p</i> = 0.49
0	572 (25.8%)		388 (25.5%)		184 (26.5%)		
1	579 (26.2%)		406 (26.7%)		173 (24.9%)		
2	311 (14.0%)		221 (14.5%)		90 (13.0%)		
3							
ACE inhibitors or ARA II (Y/N)	1256 (56.7%)		914 (60.1%)		342 (49.3%)		<i>P</i> <0.D1
Metformin (Y/N)	1942 (87.7%)		1348 (88.7%)		594 (85.6%)		<i>p</i> = 0.05
Insulin (Y/N)	249 (11.2%)		164 (10.8%)		85 (12.2%)		<i>p</i> = 0.35
GLP1 analog	172 (7.8%)		110 (7.2%)		62 (8.9%)		<i>p</i> = 0.2
DPP4 inhibitor 4	760 (34.3%)		519 (34.1%)		241 (34.7%)		<i>p</i> = 0.82
No. consultations with GP (n-1)	6.7 10-56]		6.3 10-38]		7.7 10-56]		<i>P</i> <0.D1
Mean	6.0		6.0		6.0		
Median							
Endocrinologist (n-1) (Y/N)	283 (12.8%)		154 (10.1%)		129 (18.6%)		<i>p</i> < 0.01
Cardiologist (n-1) (Y/N)	456 (20.6%)		314 (20.7%)		142 (20.5%)		<i>p</i> = 0.96

Categorical data presented as numbers and percentages, n (%), and continuous data as means (standard deviations ISD).

ALD: long-term serious illness; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HDL: high density lipoprotein; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ACE: angiotensin converting enzyme; ARA II: angiotensin II receptor antagonist.

Please cite this article as: Paquet S et al., Women with type 2 diabetes have LDL cholesterol levels higher than those of men, regardless of their treatment and their cardiovascular risk level, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.03.015>

Table 2 LDL cholesterol (LDL-C) levels while treated with lipid-lowering agents, by sex (n = 2214).

	Total	Men	Women	Bivariate analysis p W/M	Multivariate analysis (Beta or OR) W/M	p multivariate model
Total population (with and without lipid-lowering agents)						
Total population	2214	1520	694			
Mean LDL-C (g/L) (95%CI)	1.09 [1.07-1.10]	1.05 [1.04-1.07]	1.16 [1.14-1.19]	p < 0.01	+0.08 [0.05-0.11] ¹	p < 0.001
Individuals receiving any lipid-lowering agent (any type)						
Individuals treated by any lipid-lowering agent	1424 (64.3%)	1023 (67.3%)	401 (57.8%)	p < 0.01	0.75 [0.60-0.94] ²	p = 0.01
Mean LDL-C (g/L) (95%CI)	0.99 [0.97-1.01]	0.96 [0.94-0.98]	1.06 [1.03-1.10]	p < 0.01	+0.10 [0.06-0.14] ²	p < 0.001
Individuals receiving statins						
Individuals treated by statins	1284 (58.0%)	918 (60.4%)	366 (52.7%)	p < 0.01	0.82 [0.66-1.02] ¹	p = 0.08
Mean LDL-C (g/L) (95%CI)	0.97 [0.95-0.99]	0.93 [0.91-0.95]	1.04 [1.00-1.08]	p < 0.01	+0.11 [0.06-0.15] ²	p < 0.001
Individuals receiving statins by doses						
Individuals treated by statins Potency	664 (51.7%)	466 (50.8%)	198 (54.1%)	p = 0.03	0.96 [0.72-1.27] ²	p = 0.7
Low-Moderate	620 (48.3%)	452 (49.2%)	168 (45.9%)			
High-intense						
Mean LDL-C (g/L) (95%CI)	1.00 [0.98-1.03]	0.97 [0.95-1.00]	1.08 [1.03-1.12]	p < 0.01	+0.10 [0.04-0.16] ²	p < 0.001
Low-Moderate	0.91 [0.89-0.94]	0.89 [0.86-0.91]	0.99 [0.94-1.05]	p < 0.01	+0.11 [0.05-0.18] ²	p < 0.001
High-intense						

(1) Multivariate model adjusted for age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, smoking status, BMI, physical activity, eGFR, target organ involvement, number of hypertension treatments in classes, receives insulin, statins, fibrates, consultations with GP, endocrinologist or cardiologist.

(2) Multivariate model adjusted for: age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, smoking status, BMI, physical activity, clearance CKD (GFR), target organ involvement, number of hypertension treatments in classes, receives insulin, consultations with GP, endocrinologist or cardiologist.

W/M: ratio of women to men; OR: odds ratio; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; CSP: French nomenclature of socio-professional categories; ALO: long-term serious illness; BMI: body mass index; CKD: chronic kidney disease, GRF: glomerular filtration rate; GP: general practitioner.

(p = 0.12). The sample's mean BMI was 30.6 (5.45) kg/m²: it was 30.1 (4.94) kg/m² for men and 31.9 (6.24) kg/m² for women (p < 0.01). The mean waist circumference was 104.8 (12.4) cm for men and 100.7 (14.7) cm for women (p < 0.01). The mean hip circumference was 103.2 (8.92) cm for men and 109.5 (12.4) cm for women (p < 0.01).

Overall, 451 (20.4%) individuals had at least one previous cardiovascular event, including 367 men (24.1%) and 84 women (12.1%) (p < 0.01). Of the 1613 individuals (74.5%) classified at very high cardiovascular risk (score ≥ 10%), 1136 (70.4%) were women and 477 (29.5%) men, that is, 76.2% of the men and 70.6% of the women (p < 0.01).

3.2. Analysis of differences in treatments between the sexes

In the final sample, the differences in receipt of any lipid-lowering agents observed between the sexes before adjustment disappeared in the multivariate analysis (Table 2). In terms of adherence, among the individuals treated with statins, the ratio of days of the year n-1 covered by a statin tablet was identical among men and women (p = 0.5) (median = 98%).

3.2.1. Analysis of differences in LDL-C between the sexes at equal treatment levels

The mean LDL-C of the sample was 1.09 (0.34) g/L: specifically, 1.05 (0.34) g/L among men and 1.16 (0.35) g/L among women (p < 0.01) (Table 2). Regardless of the lipid-lowering agent received, at equal treatment levels, women's LDL-C was greater than that of men. This difference between the sexes varied by 0.10 g/L to 0.11 g/L.

3.3. Stratified analyses of the cardiovascular risk

The analyses of differences in treatment, stratified by cardiovascular risk, showed that the women at very high cardiovascular risk (Table 3) received statins less often than men: odds ratio [OR], 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.56-0.92; p = 0.01. In contrast, the potency of statins received did not differ significantly between men and women. Nonetheless, at equivalent statin potency, the women's LDL-C levels were significantly higher than those of men by 0.10 g/L to 0.11 g/L.

Results for those at moderate cardiovascular risk are available in the appendix (Supplementary Table 1).

Table 3 LDL cholesterol (LDL-C) levels while treated with lipid-lowering agents, by sex only in individuals at very high cardiovascular risk (n = 1613).

	Total	Men	Women	Bivariate analysis ρ W/M	Multivariate analysis (Beta or OR) W/M	ρ Multivariate model
Total population (with and without lipid-lowering agents)						
Population at very high risk	1613	1136	477			
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	1.05 [1.03-1.07]	1.02 [1.00-1.04]	1.13 [1.09-1.16]	p<0.01	+0.09 [0.06-0.13] ¹	p < 0.001
Individuals receiving lipid-lowering agents						
Individuals treated by any lipid-lowering agent	1152 (71.4)	842 (74.1%)	310 (65%)	p < 0.01	0.66 [0.51-0.85] ²	p - 0.001
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	0.97 [0.95-0.99]	0.95 [0.93-0.97]	1.04 [1.00-1.08]	p < 0.01	+0.10 [0.06-0.14] ²	p < 0.001
Individuals receiving statins						
Individuals treated by statins	1050 (65.1)	766 (67.4)	284 (59.5)	p < 0.01	0.72 [0.56-0.92] ²	p - 0.01
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	0.95 [0.93-0.97]	0.92 [0.90-0.94]	0.99 [0.95-1.04]	p < 0.01	+0.11 [0.06-0.15] ²	p < 0.001
Individuals receiving statins by dose						
Individuals treated by statin:	529 (50.3)	378 (49.3)	151 (53.2)	p - 0.30	0.84 [0.62-1.13]	p - 0.26
Potency	521 (49.6)	388 (50.6)	133 (46.8)			
Low-Moderate						
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	0.99 [0.96-1.02]	0.97 [0.93-0.99]	1.06 [1.00-1.11]	p < 0.01	+0.10 [0.04-0.16] ²	p - 0.001
High-intense						
Mean LDL-C (g/L) [95%CI]	0.90 [0.87-0.93]	0.88 [0.85-0.91]	0.96 [0.91-1.02]	p<0.01	+0.11 [0.04-0.17] ²	p - 0.001

(1) Multivariate model adjusted for: sex, age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, BMI, delivery of insulin, statins, fibrates, physical activity, consultation with GP, endocrinologist or cardiologist the year before inclusion.

(2) Multivariate model adjusted for: sex, age, CSP, no. ALDs, thyroid disease, duration of diabetes, BMI, delivery of insulin, physical activity, consultation with GP, endocrinologist or cardiologist the year before inclusion.

W/M: ratio of women to men; OR: odds ratio; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; CSP: French nomenclature of socio-professional categories; ALO: long-term serious illness; BMI: body mass index; GP: general practitioner.

4. Discussion

To summarize, women's LDL-C levels were always higher than those of men even when their cardiovascular risk and the potency of their statin were identical. This unfavorable result among women persists among those at very high cardiovascular risk.

Evidence from randomized clinical trials indicates that identical statin treatment produces identical reductions in LDL-C levels among men and women [20]. The difference in LDL-C levels between men and women we observed must therefore be explained by factors other than statin treatment. To try to explain these differences, our analyses adjusted for various factors potentially associated with the LDL-C level and sex (biological), such as age, BMI, and thyroid diseases, as well as with gender (social), such as occupation, smoking status, alcohol consumption, and physical activity. Beyond these different characteristics for which we adjusted, there are other factors that might explain these differences.

Table 4 Description of statin categories by potency.

moderate potency (LDL-C reduction <40%)	high potency (LDL-C reduction >40%)
pravastatin 10, 20, 40 mg	simvastatin 40 mg
simvastatin 10, 20 mg	atorvastatin 20, 40, 80 mg
fluvastatin 20, 40, 80 mg	rosuvastatin 5, 10, 20 mg
atorvastatin 10 mg	

First, for the sex-related variables, waist circumference and therefore fat mass distribution were not included in our model. This may explain some of the differences between men and women besides BMI [21]. Moreover, it is important to consider women's menopausal status. Authors have shown that LDL-C levels vary with age among women. Before the age of 45 years, their cholesterol level is similar to that of men. This trend then inverses progressively, and older women's LDL-C levels are higher than those in men. These results should be looked at in light of the increased cholesterol levels after menopause [22,23]. The women in our sample are younger than the men, but most were postmenopausal (mean age: 59 years). Their higher LDL-C values than in men might thus be explained in part by age and menopause. We did not adjust for menopausal hormonal treatment; it may modify the LDL-C levels of the women treated, but a very small proportion of women currently receive this treatment, which is no longer recommended in France in the absence of symptoms. Another sex-related factor is thyroid disease; it is observed more frequently among women and can interfere with LDL-C levels, which hypothyroidism can increase. We took this variable into account in our multivariate analysis and found no association between thyroid disorders and LDL-C.

Other factors linked to gender may also influence LDL-C levels. The women in our sample had occupations requiring fewer skills than the men's jobs, a difference that could lead to income differences and thus poorer quality

Please cite this article as: Paquet Set al., Women with type 2 diabetes have LDL cholesterol levels higher than those of men, regardless of their treatment and their cardiovascular risk level, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.03.015>

nutrition for women, especially in terms of its effect on LDL-C levels. We adjusted our multivariate analysis of the socioprofessional category to take this factor into account, but residual confounding may well remain from the failure to take educational and financial aspects of socioeconomic positions into account. Other factors always associated with gender, such as perception of cardiovascular risk, might play a role in the difference observed for statin prescriptions, which are offered less often to women. Differences in medical practices according to patient sex and disfavoring women have previously been reported in cardiovascular disease management [24,25]. Similarly, individuals' own perceptions of their cardiovascular risks may differ between men and women. Women may feel that they are less at risk of cardiovascular disease than men [26] and therefore seek screening and treatment less often [27]. They might also be prescribed statins less often than men due to concerns about their poorer tolerance of statins [28]. Analysis of reimbursement data cannot distinguish the proportion related to physicians' practices from that due to individual factors.

Finally, we focused on the delivery of statins and their potency but did not consider other aspects of dyslipidemia treatment, such as treatment intensification. Some authors argue that this would provide a more accurate vision of medical practices associated with patient sex, especially those related to therapeutic inertia or limitations on treatment intensification due to poor tolerance. Others have shown that management is also less appropriate among women [29,30].

Regardless of the reasons, however, women's LDL-C levels remain higher than those in men and require intensified treatment.

Our study has some limitations in terms of possible confounding biases. We did not measure our participants' glycosylated hemoglobin (HbA1c), although HbA1c and LDL-C levels are correlated. Uncontrolled diabetes can raise LDL-C levels, and we cannot say if the women's HbA1c values differ from those of men. Similarly we had no information about family history of dyslipidemia; a difference in the frequency of such histories between the sexes could explain these LDL-C differences. Finally, although the adjustments took the principal cardiovascular risk factors available into account, the absence of microalbuminuria measurements to assess microvascular involvement could cause residual confounding for the cardiovascular risk estimates. We did adjust for BMI and duration of diabetes, both of which should be considered in calculating cardiovascular risk according to the European Society of Cardiology guidelines (2016). Our work also has some strengths. First, participants completed medical questionnaires with healthcare personnel specifically trained for this data collection that also included standardized measurements of clinical data (BMI, blood pressure). We specifically collected blood samples and assessed laboratory test results, rather than using self-reported data. Second, the data for drug delivery from the CNAM-TS reimbursement database are exhaustive. So are the other healthcare utilization data from private

practitioners. The one exception is for a few specialized consultations in public hospitals; they cannot be considered because the database generally does not specify the physician's specialty. They are also quite rare. The missing data mainly concerned smoking, alcohol use, and physical activity, all of which were imputed. Third, participation in a cohort can create a selection bias, especially when participation is higher among women with diabetes than comparable men (sex ratio = 2.1). Nonetheless this potential selection does not affect our results, which are all either adjusted or stratified by sex. Moreover, the mean LDL-C level - 1.09 (0.34) g/L - in our study is very similar to the median 1.04 g/L reported by physicians in the 2008 French *ENTRED* [31] study of 15 000 French people with pharmacologically treated diabetes. It was also similar to LDL levels of 0.97 g/L for men and 1.07 g/L for women in a French cohort of patients with diabetes aged 65 years or older and recruited by their general practitioner [32].

4.1. Conclusion

In the total population, the proportion of women with type 2 diabetes treated by statins is similar to that of men but women at very high cardiovascular risk receive statins significantly less often than such men. For equivalent cardiovascular risk levels and equivalent statin treatment, women's LDL-C levels remain higher than men's. Regardless of the reasons for these differences, our study confirms the need to prescribe sufficiently potent statins to women with diabetes - even more potent than for men if tolerance allows - to reduce their excess LDL-C associated residual cardiovascular risk to a level similar to that in men.

Ethics approval and consent to participate

All study participants provided written informed consent to participate. The national council on statistical information (CNIL) approved the *CONSTANCES*. *CONSTANCES* was approved by the National Council for Statistical Information (Conseil national de l'information statistique-CNIS), the National Medical Council (Conseil national de l'Ordre des medecins-CNOM), the Institutional Review Board of the National Institute for Medical Research (INSERM) and our local Committee for the Protection of Persons Participating in Medical Research (Comite de protection des personnes).

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials

Data and material are available from sylvain.paquet@universite-paris-saclay.fr.

Funding

The Constances Cohort Study was supported and funded by the Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). The Constances Cohort Study is an Infrastructure Nationale en Biologie et Sante and benefits from a grant from ANR (ANR-11-INBS-0002) and from the Ministry of Research. Constances is also partly funded by MSD, AstraZeneca and Lundbeck.

Authors' contributions

Conceptualization: SP, JS, VR, LR, SC. Methodology: SP, VR, LR, SC, MZ. Data collection: AO, MZ. Statistical analyses: SP, VR, LR. Visualization: SP, JS, VR, LR, CS. Writing: SP, VR, LR. Supervision: VR, LR.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

The authors thank the "Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salaries" (CNAMTS) and the "Centres d'Examens de Sante" of the French Social Security which are collecting a large part of the data, as well as the "Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse", ClinSearch, Asqualab, and Eurocell in charge of the data quality control. The CONSTANCES Cohort Study was funded by the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salaries (CNAMTS), the Ministry of Health, the Council of the lie de France Region, and by the Cohorts TGIR IReSP-ISPINSERM (Ministere de la Sante et des Sports, Ministere delegue a la Recherche, Institut national de la sante et de la recherche medicate, Institut national du cancer et Caisse nationale de solidarite pour l'autonomie). The CONSTANCES Cohort Study is an "Infrastructure Nationale en Biologie et Sante" and had received funding from a grant from ANR (ANR-11-INBS-0002).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.03.015>.

References

- [1] The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-22.
- [2] Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, I(a)ptoge Stephen, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364(9):829-41.
- [3] Gregg EW, Cheng VJ, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* 2018;391(10138):2430-40.
- [4] Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality. *BMC Med* 2019;17:136.
- [5] Ohkuma T, Komorita Y. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 2019;62: 1550-60.
- [6] Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S, Ringa V, Becquemont L. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: a review of sex-related differences in predisposition and prevention. *Mayo Clin Proc* 2019;94:287-308.
- [7] Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, et al. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2011;18:97-105.
- [8] Vimalananda VG, Miller DR, Hofer TP, et al. Accounting for clinical action reduces estimates of gender disparities in lipid management for diabetic veterans. *J Gen Intern Med* 2013;28:529-35.
- [9] Zins M, Bonenfant S, Carton M, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Publ Health* 2010;10:479.
- [10] Zins M, Goldberg M. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol* 2015; 30:1317-28.
- [11] Bezin J, Duong M, Lassale R, et al. The national healthcare system claims databases in France. SNIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26: 954-62.
- [12] Quantin C. Etude des algorithmes de definition de pathologie de definition de la pathologie dans le systeme national d'information inter-regimes de l'assurance maladie (Sniiram). https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_Etude_algorithmes_partiel.pdf.
- [13] Porneet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P, et al. Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes: the need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys). *Diabetes Metab* 2011;37:152-61.
- [14] Fosse-Erdorh S, Rigou A, Morin S, et al. Algorithmes bases sur les donnees medico-administratives dans le champ des maladies endocriniennes, nutritionnelles et metaboliques, et en particulier du diabete. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65:5168-73.
- [15] Gache P, Michaud P, Landry U, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:2001-7.
- [16] Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40:1280-8.
- [17] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- [18] Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Therapeut* 2010;35:139-51.
- [19] ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34(39):3035-87.
- [20] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- [21] Ali Chehrei, Sadriia Saeid, Ammar Hassanzadeh Keshтели, et al. Correlation of dyslipidemia with waist to height ratio, waist circumference, and body mass index in Iranian adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16(2):248-53.
- [22] Matthews KA, Crawford SL, Chae UC, 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;54:2366-73.
- [23] Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, et al. Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index. *Circulation* 1996;94:61-6.
- [24] Delpech R, Ringa V, Falcoff H, Rigal L. Primary prevention of cardiovascular disease: more patient gender-based differences in risk

Please cite this article as: Paquet Set al., Women with type 2 diabetes have LDL cholesterol levels higher than those of men, regard less of their treatment and their cardiovascular risk level, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.03.015>

- evaluation among male general practitioners. *Eur. j. Prev. Cardiol* 2016;23:1831-8.
- [25] Patrice C, Delpéch R, Panjo H, et al. Differences based on patient gender in the management of hypertension: a multilevel analysis. *J Hum Hypertens* 2021;35:1109-17.
- [26] Hart PL. Women's perceptions of coronary heart disease: an integrative review. *J Cardiovasc Nurs* 2005;20:170-6.
- [27] Russo G, Pintaudi B, et al. Age-and gender-related differences in LDL-cholesterol management in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Internet J Endocrinol* 2015;2015:9571.
- [28] Billimek J, Malik S, Sorkin DH, et al. Understanding disparities in lipid management among patients with type 2 diabetes: gender differences in medication nonadherence following treatment intensification. *Womens Health Issues Off. Publ. Jacobs Inst. Womens Health* 2015;25:6-12.
- [29] Kim C, Kerr EA, Bernstein SJ, Krein SL. Gender disparities in lipid management: the presence of disparities depends on the quality measure. *Am J Manag Care* 2006;12:133-6.
- [30] Morieri ML, Perrone V, Veronesi G, et al. Improving statin treatment strategies to reduce LDL-cholesterol: factors associated with targets' attainment in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:144.
- [31] Marani C, Romon I, Fosse S, et al. French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2008;34(1):38-45.
- [32] Al-Salameh A, Bucher S, Bauduceau B, et al. Gender-related differences in the control of cardiovascular risk factors in primary care for elderly patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Can J Diabetes* 2018;42:365-71.