



**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE  
BOURGOGNE FRANCHE-COMTE  
PREPAREE AU CHU FRANCOIS MITTERRAND-DIJON**

Ecole doctorale n°554  
Ecole Doctorale Environnement-Santé

Doctorat de Santé Publique

Par  
**Madame Karine GOUESLARD**

**Intérêt des bases de données médico-  
administratives dans le dépistage, la  
surveillance et l'évaluation des complications  
du diabète**

Thèse présentée et soutenue à UFR des Sciences de Santé, le 04 Décembre 2017

Composition du jury :

Madame Sandrine KATSAHIAN (Rapporteur)

Monsieur François ALLA (Rapporteur)

Madame Rosa GINI (Examineur)

Monsieur Bernard BURNAND (Examineur)

Madame Catherine QUANTIN (Directeur de thèse)

Monsieur Jean-Michel PETIT (Co-directeur de thèse)



« *Do what you can, with what you have, where you are.* »  
Theodore Roosevelt

« *Palma non sine pulvere.* »

*A mon père*

Label IRÉSAP accordé au projet de thèse le 27 Novembre 2014

## Remerciements

*A Mme le Pr. Catherine Quantin*, pour m'avoir accueillie dans son équipe, pour son encadrement tout au long de ce travail de thèse. Vos conseils, votre confiance et votre bienveillance fondent les pierres qui m'ont construite.

*A M. le Pr. JM Petit*, pour son accueil, sa confiance, ses éclairages et son accompagnement qui m'ont doucement amenée à approfondir le riche sujet qu'est le diabète.

*A Mme R. Gini, Mme S. Katsahian, M. F. Alla, M. B. Burnand*, pour me faire l'honneur de participer à ce jury.

*A Justin*, mon fils, qui a permis ce travail et bien d'autres grâce à sa patience, ses capacités d'adaptation et son soutien. Je t'admire souvent, même ado !

*A ma mère*, que tout ce travail dépasse souvent. Ton amour et ta détermination m'ont rendue forte de courage.

*A mon beau-père* dont les conseils me manquent tant. Je sais que tu aurais été fier car tu l'étais presque inconditionnellement. Comme j'aurais aimé que tu lises ces lignes et toutes les autres...

*A Antoine*, mon neveu qui couchera sous peu sur papier le fruit de son travail. Je te souhaite une belle réussite.

*A M. P. D'athis* qui m'a encouragée dans des efforts qui me semblaient alors vains mais ont rendu tout cela possible et qui, à présent, offre ce cadeau pédagogique à Justin. Je vous voue une reconnaissance considérable.

*A Jonathan* qui m'a presque tenu la main lors de mes premiers pas (et des suivants !) dans le monde des bases de données et de SAS qui lui obéit bien plus qu'à moi. New York est à portée de ta main, banane !

*A Gwenaëlle, Isabelle, Johan, Mathilde, Saïd* qui, par leur bienveillance, sont des soutiens discrets mais si précieux.

*A Nicole Bosson* qui, un jour, m'a menée à aller voir ce qu'était vraiment la santé publique.

*A tous les autres...*

## Résumé

La prévention du diabète constitue un enjeu mondial majeur alors qu'il est responsable d'une mortalité prématurée, d'invalidité et de handicap, et induit une charge financière forte sur les individus et le système de santé. Le besoin de définir des priorités, d'élaborer des objectifs clairs et de mener des actions coordonnées et collaboratives rend tout aussi prioritaire l'accès aux données probantes. A partir de la base française de données de consommation de soins hospitaliers et ambulatoires, nous avons choisi d'orienter nos travaux sur l'évaluation du dépistage du diabète, de sa surveillance et de ses risques de complications aiguës ou chroniques dans certaines populations à risque.

Nous avons conclu à l'insuffisance du dépistage précoce du diabète de type 2 chez des femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel. Si la mise à jour des recommandations en 2010 a permis une légère augmentation, une femme sur deux ne réalise aucun dépistage dans la première année suivant la grossesse.

Après un infarctus du myocarde, le dépistage préconisé du diabète de type 2 est tout aussi insuffisant en population générale. La prescription du test de dépistage au moment de la réadaptation cardiaque crée une forte implication et permet d'atteindre un taux de dépistage de 97% des patients, pour un diagnostic de diabète ou prédiabète chez 40% d'entre eux.

Après un accident vasculaire cérébral, la surveillance du diabète reste faible, bien que meilleure lors d'un accident ischémique transitoire, d'un accident vasculaire cérébral sans hémiparésie. Le contrôle du risque de récurrence semble s'intégrer pleinement à la prise en charge de la maladie cérébrovasculaire pour les cas les moins lourds d'un point de vue sanitaire.

Un risque précoce de complications cardiovasculaires à sept ans d'un diabète gestationnel a été mis en évidence. Chez les personnes jeunes, atteintes de diabète de type 1, nous avons également observé un risque de réhospitalisation pour complications aiguës plus élevé chez les patients atteints de schizophrénie que chez les autres.

La politique de prévention du diabète gagnerait à s'appuyer sur un plaidoyer qui offrirait l'opportunité de créer des coalitions fortes entre des partenaires aux intérêts divers. L'usage des bases de données médico-administratives et des études observationnelles a prouvé sa capacité à augmenter nos connaissances sur le diabète. Il implique l'évaluation préalable de la qualité des données et des algorithmes de sélection, la mise en œuvre de méthodes d'analyse statistique appropriées.

## **Abstract**

The prevention of diabetes is a major healthcare concern worldwide as it is responsible for early death, invalidity and handicap, and places a huge financial burden on individuals and healthcare systems. Access to conclusive data is thus essential so as to define priorities, establish clear objectives and to implement concerted and coordinated action. Using a French database for hospital and ambulatory healthcare consumption, we evaluated screening, surveillance and the risk of acute or chronic complications of diabetes in certain at-risk populations.

We concluded that early screening for type-2 diabetes in women with a history of gestational diabetes was inadequate. Although a slight improvement occurred following the recommendations published in 2010, one woman in two has no screening test in the first year following the pregnancy.

Recommended screening for type-2 diabetes following myocardial infarction in the general population is seriously insufficient. At the time of cardiac rehabilitation, 97% of patients were screened for type-2 diabetes and 40% of these are diagnosed with diabetes or prediabetes.

After stroke, surveillance of diabetes remains poor. It is, however, better in cases of transient ischemic attack or stroke without hemiplegia. In the least severe cases of stroke, it seems that the control of risk factors for recurrence is an integral part of the management of the cerebrovascular disease.

We showed that women with gestational diabetes have a risk of early cardiovascular complications in the 7 years following the pregnancy and that young persons with type-1 diabetes and schizophrenia have a high risk of rehospitalisation for acute complications.

Prevention policies for diabetes would benefit from being able to rely on arguments that would provide an opportunity to create strong partnerships involving actors from different sectors. The use of medico-administrative databases and observational studies has extended our knowledge of diabetes. However, before being used, data quality and the pertinence of selection algorithms must be evaluated, and it must be shown that the methods used for the statistical analysis are appropriate.

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| 1. Epidémiologie du diabète .....  | 18 |
| 1.1 Différents types de diabète .....  | 18 |
| 1.2 Prévalence et incidence du diabète.....  | 18 |
| 1.3 Morbidité et mortalité liées au diabète .....  | 20 |
| 1.4 Le lourd impact du diabète sur le plan économique.....   | 22 |
| 2. Promotion de la santé et prévention du diabète.....   | 22 |
| 2.1 La prévention primaire du diabète vise les individus dans leur environnement, au sein de leur communauté .....   | 23 |
| 2.2 La prévention secondaire du diabète ou le dépistage précoce.....   | 24 |
| 2.2.1 Diabète gestationnel .....   | 25 |
| 2.2.2 Syndrome coronaire aigu et infarctus du myocarde .....   | 26 |
| 2.2.3 Limites du dépistage en France .....   | 27 |
| 2.3 La prévention tertiaire du diabète.....  | 27 |
| 3. Les bases de données médico-administratives en France .....   | 29 |
| 3.1 Bases de données hospitalières : le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information français .....  | 29 |
| 3.2 Base de données française de consommation de soins : le SNIIRAM.....   | 30 |
| 3.3 Utilisation en recherche des bases médico-administratives .....  | 33 |
| 4. Problématique.....  | 35 |
| 1. Dépistage du diabète de type 2 après une grossesse marquée par un diabète gestationnel entre 2007 et 2013 (Annexe 1).....   | 37 |
| 1.1 Introduction .....   | 37 |
| 1.2 Matériel et méthodes .....   | 38 |
| 1.2.1 Sélection de la population.....  | 38 |
| 1.2.2 Variables d'intérêt .....  | 39 |
| 1.2.3 Analyses statistiques.....   | 40 |
| 1.3 Résultats .....  | 41 |
| 1.4 Discussion .....   | 44 |
| 1.4.1 Forces et limites de l'étude.....  | 45 |
| 1.5 Conclusion.....  | 47 |
| 2. Dépistage d'une anomalie du métabolisme glucidique chez des patients non diabétiques, six mois après une hospitalisation pour Infarctus du Myocarde (Annexe 2)..... | 48 |
| 2.1 Introduction .....   | 48 |
| 2.2 Matériel et méthodes .....   | 49 |
| 2.2.1 Sélection de la population .....   | 49 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.2.2 Dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO, la variable d'intérêt .....   | 49  |
| 2.3 Résultats .....  | 50  |
| 2.4 Discussion .....   | 55  |
| 2.5 Conclusion.....  | 56  |
| 1. Suivi du diabète au cours de l'année suivant un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire chez des patients diabétiques..... | 58  |
| 1.1 Introduction .....   | 58  |
| 1.2 Matériels et Méthodes .....  | 59  |
| 1.2.1 Sélection de la population .....   | 59  |
| 1.2.2 Variables .....  | 59  |
| 1.2.3 Analyses statistiques.....   | 60  |
| 1.3 Résultats .....  | 61  |
| 1.4 Discussion .....   | 68  |
| 1.5 Conclusion.....  | 71  |
| 1. Précocité des événements cardiovasculaires chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel (Annexe 3) .....                                    | 73  |
| 1.1 Introduction .....   | 73  |
| 1.2 Matériel et méthodes .....   | 74  |
| 1.2.1 Sélection de la population.....  | 74  |
| 1.2.2 Variables .....  | 75  |
| 1.2.3 Analyses statistiques.....   | 75  |
| 1.3 Résultats .....  | 76  |
| 1.4 Discussion .....   | 82  |
| 2. Ré-hospitalisation et complications aiguës du diabète de type 1 chez les personnes présentant un diabète et une schizophrénie .....                   | 85  |
| 2.1 Introduction .....   | 85  |
| 2.2 Matériels et méthodes.....   | 86  |
| 2.2.1 Sélection de la population .....   | 86  |
| 2.2.1 Variables .....  | 87  |
| 2.2.2 Analyses statistiques.....   | 87  |
| 2.3 Résultats .....  | 88  |
| 2.4 Discussion .....   | 96  |
| 2.4.1 Forces et limites de l'étude .....   | 96  |
| 2.5 Conclusion.....  | 99  |
| 1. Intérêt des études observationnelles et des bases de données médico-administratives dans la prise de décision médicale et politique.....              | 101 |
| 1.1 Intérêt, forces et limites des études observationnelles .....  | 102 |

|   |     |
|---|-----|
| 1.2 Les bases de données médico-administratives .....                 | 106 |
| 1.2.1 Validation des bases de données médico-administratives .....    | 108 |
| 1.2.2 Le diabète au cours de la grossesse, diabète gestationnel ..... | 110 |
| 1.2.3 Le diabète de type 1 et de type 2 .....                         | 111 |
| 1.2.4 L'infarctus du myocarde.....                                    | 113 |
| 1.2.5 L'accident vasculaire cérébral .....                            | 113 |
| 2. Le diabète, qualité des soins et prévention.....                   | 113 |
| Annexe 1 .....  | 145 |
| Annexe 2 : .....  | 152 |
| Annexe 3 .....  | 155 |

# Glossaire

ADA : American Association Diabète-Association américaine du diabète  
AIT : Accident Ischémique Transitoire  
ALD : Affection de Longue Durée  
ATC : classification Anatomique Thérapeutique Chimique  
ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH)  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux  
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, version 10  
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des libertés  
DCIR : Datamart Consommation Inter Régimes  
DG : Diabète Gestationnel  
DT2 : Diabète de type 2  
DRG : «Diagnosis-Related Groups» ou Groupes homogènes de diagnostic  
EGB : Échantillon Généraliste des Bénéficiaires  
EGBS : Échantillon Généraliste des Bénéficiaires Simplifié  
EHPAD : Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes  
FID : Fédération Internationale du Diabète  
GHM : Groupes homogènes de Malades  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
HGPO : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale  
HIC : Hémorragie Intra-Cérébrale  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
InVS : Institut National de Veille Sanitaire  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INDS : Institut National des Données en Santé  
MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique  
MCV : Maladies Cardio-Vasculaires  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information  
RC : Réadaptation Cardiaque

REDSIAM : Réseau Données SNIIRAM

RSS : Résumé de Séjour Standardisé

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SFD : Société Francophone du Diabète

SNIIRAM : Système National Inter-Régime d'Information de l'Assurance maladie

T2A : Tarification A l'Activité

## Liste des tableaux

|  |      |
|--|------|
| Tableau 1 : Caractéristiques des femmes ayant présenté un diabète gestationnel entre 2007 et 2013 à partir d'un échantillon au 1/97ème des données du SNIIRAM.....   | p.41 |
| Tableau 2 : Comparaison du dépistage de diabète de type 2 avant et après la mise à jour des recommandations françaises chez des femmes ayant présenté un diabète gestationnel entre 2007 et 2013.....                                  | p.43 |
| Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients admis dans un centre de réadaptation cardiaque dijonnais après un syndrome coronarien aigu de mars 2013 à mai 2015.....  | p.54 |
| Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des patients diabétiques ayant ou non présenté un événement cérébrovasculaire en 2011.....  | p.62 |
| Tableau 5 : Comparaison de la surveillance par Hb1Ac sur une durée de 1 an, chez des patients diabétiques ayant ou non présenté un événement cérébrovasculaire en 2011.....  | p.63 |
| Tableau 6 : Comparaison de la surveillance par Hb1Ac sur une durée de 9 mois, chez des patients diabétiques ayant ou non présenté un événement cérébrovasculaire en 2011.....  | p.63 |
| Tableau 7 : Association entre la survenue d'un événement cérébrovasculaire et la réalisation d'HbA1c sur une période d'un an, pour la surveillance du contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète.....                 | p.65 |
| Tableau 8 : Association entre la survenue d'un événement cérébrovasculaire et la réalisation d'HbA1c sur une période de 9 mois, pour la surveillance du contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète.....               | p.66 |
| Tableau 9 : Association entre la survenue d'un AVC ischémique avec ou sans hémiplégie et la surveillance par HbA1c sur une année, chez des patients atteints de diabète.....   | p.67 |
| Tableau 10 : Association entre la survenue d'un AVC ischémique avec ou sans hémiplégie et la surveillance par HbA1c sur 9 mois, chez des patients atteints de diabète.....   | p.68 |
| Tableau 11 : Caractéristiques individuelles des femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel en 2007-2008, en France.....  | p.76 |
| Tableau 12 : Survenue d'événements cardio-vasculaires chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel en 2007-2008, en France.....   | p.77 |
| Tableau 13 : Associations entre un antécédent de diabète gestationnel et la survenue de maladies cardiovasculaires. Régressions logistiques ajustées sur l'âge.....  | p.80 |
| Tableau 14 : Associations entre un antécédent de diabète gestationnel et la survenue de maladies cardiovasculaires. Régressions logistiques ajustées sur l'âge, l'obésité, le diabète, les maladies hypertensives de la grossesse..... | p.81 |

|  |      |
|--|------|
| Tableau 15: Caractéristiques des patients de 15 à 35 ans, hospitalisés pour diabète entre 2009 et 2012.....  | p.88 |
| Tableau 16 : Fréquence d'événements sur une période d'un an, chez les personnes de 15 à 35 ans ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012.....   | p.89 |
| Tableau 17 : Nombre de complications aiguës du diabète sur une période d'un an, chez les personnes de 15 à 35 ans atteintes de diabète.....  | p.90 |
| Tableau 18 : Fréquence d'événements à 3 ans, chez les patients de 15 à 35 ans, ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012.....   | p.91 |
| Tableau 19 : Nombre d'événements sur une période de 3 ans, chez des patients de 15 à 35 ans, ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012.....   | p.92 |
| Tableau 20 : Association entre présence d'une schizophrénie et événements pour un suivi d'un an de patients ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012. Ajustement sur âge, sexe, score de Charlson.....       | p.94 |
| Tableau 21 : Association entre présence d'une schizophrénie et événements pour un suivi de trois ans des patients ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012. Ajustement sur âge, sexe, score de Charlson..... | p.95 |

## Liste des figures

- Figure 1 : Distribution du dépistage du diabète de type 2 par au moins une HGPO ou une glycémie selon l'année d'accouchement chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel entre 2007 et 2013.....p.42
- Figure 2 : Distribution des femmes qui suivent les recommandations françaises de dépistage du diabète de type 2 après une grossesse marquée par un diabète gestationnel entre 2007 et 2013.....p.44
- Figure 3 : Troubles du métabolisme glucidique chez 274 patients du centre de réadaptation cardiaque testés par HGPO/ HbA1c.....p.51
- Figure 4 : Troubles du métabolisme glucidique chez 334 patients du centre de réadaptation cardiaque antérieurement connus comme diabétiques ou testés par HGPO/HbA1c.....p.52
- Figure 5 : Distribution des décès par mois dans la première année après inclusion.....p.61
- Figure 6 : Nombre d'évènements cardiovasculaires par année après une grossesse marquée par un diabète gestationnel en 2007-2008.....p.78

# Introduction

L'opportunité de réaliser des études en population qu'offrent les bases de données en santé en fait un outil très prisé dans le domaine de la recherche. Au-delà de l'intérêt d'affranchir des contraintes logistiques des études traditionnelles, ces bases de données développent l'accès aux informations et connaissances fondées sur les preuves, utilisables dans la prise de décision médicale et politique, notamment en santé publique. En France, les données de consommation de soins ambulatoires et hospitaliers présentent une véritable richesse épidémiologique alors que des contrôles réguliers assurent leur qualité globale.

Le diabète est une maladie chronique évolutive. Sa prévalence et son fort retentissement lui valent d'être une des quatre maladies non transmissibles prioritairement ciblées par l'Organisation Mondiale de la Santé. Qu'il soit d'ordre personnel, sanitaire ou financier, l'impact est lourd du fait des nombreuses complications que le diabète induit. L'enjeu consiste à renforcer la promotion de la santé par une prévention efficace, notamment pour des groupes à risque.

Une femme sur deux développe un diabète de type 2 dans les dix ans après la grossesse marquée par un diabète gestationnel. Le risque de maladies cardiovasculaires est également augmenté après la ménopause chez ces femmes.

Deux tiers des patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu présentent des troubles du métabolisme glucidique. Le diabète est un facteur de risque de mortalité, handicap et récurrence en cas d'accident vasculaire cérébral. Les personnes atteintes de schizophrénie ont un risque augmenté de déséquilibre du diabète par les traitements, les facteurs génétiques et les comportements à risque liés à cette maladie mentale.

Dans le but d'aider à la décision, à partir des bases de données médico-administratives françaises que sont le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information et le Système National Inter-Régime d'Information de l'Assurance maladie, nous avons cherché à évaluer le dépistage, la surveillance et le risque de complications dans les populations à risque que sont les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel, les personnes ayant présenté un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, les personnes diabétiques présentant une schizophrénie.

Dans la partie contexte, nous présenterons le diabète, la prévention ainsi que les bases de données en jeu dans ce travail.

La partie 1 sera consacrée au dépistage du diabète de type 2 chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, puis chez les personnes ayant présenté un syndrome coronaire aigu.

La partie 2 s'intéressera à la surveillance du diabète par hémoglobine glyquée après un accident vasculaire cérébral.

La partie 3 retracera les travaux consacrés à l'évaluation des complications cardiovasculaires après un diabète gestationnel et à celle des complications aiguës chez des personnes atteintes d'un diabète de type 1 et d'une schizophrénie.

La discussion présentera l'intérêt des bases de données et des études observationnelles et replacera la prévention du diabète dans un contexte politique et sanitaire global.

# Contexte

# 1. Epidémiologie du diabète

## 1.1 Différents types de diabète

**Le diabète de type 1** est dû à la destruction, par réaction auto-immune, des cellules du pancréas spécialisées dans la production d'insuline (cellules bêta des îlots de Langerhans). En France, en 2007, le diabète de type 1 représente 5,7% des cas de diabète traité pharmacologiquement au-delà de 18 ans [1-2].

**Le diabète de type 2** est dû à une insulino-résistance des cellules qui ne parviennent plus à générer un signal efficace pour assurer l'entrée du glucose. Il représente environ 90% des cas de diabète [1]. Une longue phase sans symptômes peut marquer les premières années de diabète de type 2 souvent diagnostiqué tardivement, à l'occasion d'une complication ou d'un test biologique réalisé de manière fortuite. Sa fréquence augmente donc avec l'âge pour atteindre, entre 75 et 79 ans, 20 % des hommes et 14 % des femmes traités pour diabète en 2013 [3].

**Le diabète gestationnel** correspond à un trouble de la tolérance glucidique à type d'hyperglycémie, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Il inclut un diabète préexistant à la grossesse, découvert seulement à l'occasion de celle-ci et qui persiste donc après l'accouchement ainsi que les anomalies temporaires de la tolérance glucidique qui disparaissent dans la période du post-partum. Le diabète gestationnel accroît, chez la mère et l'enfant, le risque de développer ultérieurement un diabète de type 2 [4].

D'autres formes de diabète existent comme le diabète monogénique ou le diabète secondaire à une maladie pancréatique, à une prise de traitement par corticoïdes ou antipsychotiques.

## 1.2 Prévalence et incidence du diabète

Le diabète touche les pays à haut comme à faible revenu.

Selon l'étude de Danaei et al., en 2008, la prévalence mondiale du diabète normalisée par tranches d'âge, estimée à partir de 199 pays, était de 9,8% [8,6-11,2] pour les hommes et de

9,2% [8,0-10,5] pour les femmes, soit environ 346 millions de personnes atteintes de diabète dans le monde [5]. Ce nombre avait doublé entre 1980 et 2008 et les projections à l'horizon 2030 envisagent la poursuite de l'augmentation [6-8]. En 2014, d'après l'OMS, 422 millions de personnes de plus de 18 ans sont atteintes de diabète pour une prévalence mondiale de 8,5% [1]. Un demi-million d'enfants de moins de 15 ans seraient atteints d'un diabète de type 1 dans le monde.

Dans la région Europe et selon les estimations de la Fédération internationale du Diabète (FID), le nombre de personnes atteintes de diabète est de 59,8 millions en 2015 pour environ 140 000 enfants de moins de 15 ans atteints d'un diabète de type 1 [9]. La FID estime la prévalence du diabète standardisée sur l'âge à 7,3% [5,5-10,9] dans cette région du monde [9].

Dans la région Europe et selon les estimations de la Fédération internationale du Diabète (FID), le nombre de personnes atteintes de diabète est de 59,8 millions en 2015 pour environ 140 000 enfants de moins de 15 ans atteints d'un diabète de type 1 [9]. La FID estime la prévalence du diabète standardisée sur l'âge à 7,3% [5,5-10,9] dans cette région du monde [9].

En France, en 2015, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement estimée à partir des données de l'assurance maladie, est de 5% soit un peu plus de 3,3 millions de personnes [10]. Selon l'étude Obépi 2012, la prévalence du diabète traité, y compris par un régime seul, s'élevait à 5,8% chez les personnes de plus de 18 ans [11]. Bien que la prévalence du diabète ne cesse d'augmenter, le taux de croissance annuel a ralenti, passant de 5,1% entre 2006-2009 à 2,4% sur la période 2009-2013, et 2,1% entre 2010 et 2015 [10,12].

La prévalence du diabète non diagnostiqué est de l'ordre de 1,0% [0,6-1,7] parmi les personnes âgées de 18 à 74 ans, vivant en France métropolitaine en 2006, ce qui représente près de 20% de la prévalence totale du diabète [13]. Dans le monde, la part des personnes non diagnostiquées est très variable, allant de 24% des femmes en Écosse ou aux États-Unis à 62% des hommes en Thaïlande [14]. D'après la FID, en Europe, 193 millions de personnes diabétiques âgées de 20 à 79 ans ne sont pas diagnostiquées comme telles en 2015, la proportion variant de 16,7 à 60,9% en 2013 [9,15].

En 2015, la FID estime un taux mondial de 16,2% et un taux européen de 13,7% d'enfants nés vivants dont la mère, âgée entre 20 et 49 ans, avait développé une hyperglycémie pendant la grossesse [9].

L'augmentation importante de la prévalence du diabète est due à des facteurs démographiques tels que l'accroissement et le vieillissement de la population mais aussi à des facteurs socio-culturels. Ceux-ci sont essentiellement liés aux modes de vie issus de l'urbanisation comme la consommation d'aliments transformés, de boissons sucrées ainsi que l'inactivité physique qui augmentent fortement le surpoids et l'obésité [16].

### **1.3 Morbidité et mortalité liées au diabète**

A court terme, un contrôle glycémique insuffisant provoque des complications métaboliques à type d'hypoglycémie, de coma acidocétosique ou de coma hyperosmolaire. Ces complications aiguës impactent fortement la santé et la qualité de vie [1]. Dans l'étude Entred 2007-2010, la fréquence auto-déclarée d'hypoglycémie sévère était de 9%, avec en moyenne cinq événements annuels [17].

A long terme, un contrôle insuffisant du diabète expose à des complications micro-vasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macro-vasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral). Dans le cas commun d'un diagnostic tardif ou d'un défaut du contrôle glycémique, la persistance d'une hyperglycémie endommage silencieusement l'organisme et accroît considérablement le risque de survenue de ces complications. Une augmentation de 1% de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 37% du risque de rétinopathie ou d'insuffisance rénale [18]. La rétinopathie dont la cause principale est l'hyperglycémie persistante peut être à l'origine d'une cécité. Les maladies cardiovasculaires (MCV), 2 à 4 fois plus fréquentes chez les personnes diabétiques, sont la première cause de handicap et de décès chez ces personnes [1,19,20]. Elles sont la première cause de mortalité prématurée dans la Région européenne [16].

En France, le diabète constitue la première cause de cécité avant 65 ans. Selon l'étude ENTRED 2007-2010, 3,9 % des personnes atteintes de diabète déclaraient avoir perdu la vue d'un œil [17]. Le diabète est aussi la première cause d'amputations non traumatiques, l'une des principales causes d'insuffisance rénale, la seconde cause de mise en dialyse en 2011 [21].

Chaque année, près de 8 000 personnes présentant un diabète sont amputées et plus de 20 000 hospitalisées pour une plaie du pied, plus de 12 000 sont hospitalisées pour infarctus du myocarde, 17 000 pour un accident vasculaire cérébral, près de 4 000 nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale sont recensés [22-23]. Le risque d'amputation est 25 fois plus élevé chez les personnes atteintes de diabète que chez les personnes indemnes de la maladie et le taux d'incidence des hospitalisations pour amputation du membre inférieur est de 2,52‰ en 2013 [24]. Chez l'adulte, le diabète multiplie par 2 ou 3 le risque d'accidents cardiaques ou vasculaires cérébraux [25].

Un bon contrôle de l'équilibre glycémique induit, quant à lui, une réduction considérable du risque de complications [16].

Le diabète est également la cause d'une mortalité prématurée. D'après l'OMS, l'hyperglycémie est un facteur de risque de mortalité prématurée, et responsable de 7 à 8% des décès chez les personnes âgées de 20 à 69 ans [1,26]. Dans le monde, le diabète était directement responsable de 1,5 millions de décès en 2012 [1]. Selon la FID, en 2015, 5 millions de décès survenant entre 20 et 79 ans sont dus aux conséquences du diabète ce qui correspond à 14,5% de la mortalité mondiale dans cette catégorie d'âge [9].

En Europe, 627 000 personnes atteintes de diabète sont décédées en 2015, dont 26,3% avaient moins de 60 ans [9].

En France, le diabète est responsable de 20 à 40% des décès survenus avant l'âge de 60 ans, soit 34 600 décès en 2009 [9]. Le risque de mortalité à cinq ans est 1,45 fois plus élevé chez les personnes diabétiques que chez les personnes non diabétiques [3]. Les MCV jouent un rôle majeur dans la mortalité liée au diabète, elles sont mentionnées dans 60 % des certificats de décès de personnes diabétiques entre 2001 et 2005 [27].

De manière générale, le diabète a des conséquences sociales fortes en limitant les contacts sociaux. Chez les jeunes, il peut avoir des conséquences sur les résultats scolaires et des conséquences psychologiques du fait de la discrimination qui en découle.

Le diabète et ses complications diminuent la qualité de vie [28]. Une étude allemande a conclu à une altération significative de la qualité de vie liée à la santé, dans sa composante physique et psychique chez les personnes atteintes de diabète comparées à celles indemnes de la maladie [29]. En France, d'après l'étude Entred de 2007, le score mental moyen (SF-12) était de 42,9 et le score physique moyen de 40,9 [28].

## **1.4 Le lourd impact du diabète sur le plan économique**

Le diabète induit des coûts directs de santé et des coûts indirects du fait de la perte de productivité et de l'incapacité de travail.

A l'échelle de l'individu et de la famille, il a un impact économique par les dépenses de santé elles-mêmes avec la part du reste à charge, mais aussi par la perte de revenus du fait des incapacités et des décès prématurés [30].

L'impact financier touche évidemment les systèmes de santé. Les dépenses de santé sont estimées 2 à 3 fois plus élevées chez les personnes atteintes de diabète que chez les autres et 5 à 20% des dépenses totales mondiales de santé sont consacrées au diabète, pour un coût annuel direct estimé entre 673 milliards [9] et 827 milliards de dollars américains [8,31].

En Europe, 9% des dépenses consacrées à la santé sont affectées pour traiter et prévenir les complications du diabète [9].

Selon les sources, le diabète représentait 7,7 milliards de dépenses pour l'assurance maladie en 2013 et la France lui consacrait 19 milliards de dollars américains en 2015 [9].

Le diabète grève également les économies nationales par la nécessité d'un soutien à long terme du fait des complications et des pertes de revenu liées à la perte de productivité.

Une étude indique que les pertes mondiales de Produit Intérieur Brut atteindront 1 700 milliards de dollars américains en 2030, dont 900 milliards dans les pays à haut revenu et 800 milliards dans les pays à faible ou moyen revenu [32].

Le diabète présente une prévalence élevée, induit une mortalité prématurée et une morbidité qui touche de nombreux organes. Les conséquences économiques et sanitaires sont lourdes, tant au niveau individuel que sociétal. L'enjeu majeur du diabète réside alors naturellement dans la capacité des pays à mettre en œuvre sa prévention de manière efficiente.

## **2. Promotion de la santé et prévention du diabète**

Selon l'OMS, la promotion de la santé est « un processus qui confère aux populations les moyens d'assurer un plus grand contrôle sur leur propre santé et d'améliorer celle-ci » [33]. A travers l'empowerment, il s'agit là d'offrir à chacun un environnement favorable, les capacités et les aptitudes qui guident le remaniement des attitudes et des comportements.

Le plan d'action de l'OMS pour la prévention et la maîtrise des maladies non transmissibles dans la Région européenne a l'ambition d'«éviter les décès prématurés, les incapacités évitables et d'empêcher la survenue des maladies non transmissibles susceptibles d'être prévenues». L'objectif est essentiellement d'assurer un vieillissement sans invalidités [16].

L'approche stratégique globale de lutte contre les maladies non transmissibles cible particulièrement la promotion de la santé, la prévention des maladies au niveau des populations, les groupes ou individus à risque ainsi que l'efficacité des traitements et soins pour l'ensemble des populations.

En relation étroite avec la santé physique, la santé mentale a des répercussions sur les comportements, notamment ceux à risque qui constituent des facteurs de risque d'apparition ou d'aggravation des maladies non transmissibles. Les personnes atteintes de troubles de la santé mentale ont une mortalité imputable aux maladies non transmissibles deux à trois fois plus élevée que les personnes qui en sont indemnes [34].

Pour réduire les risques liés aux maladies non transmissibles et notamment au diabète, le dépistage et la prise en charge des facteurs de risque constituent une cible essentielle.

## **2.1 La prévention primaire du diabète vise les individus dans leur environnement, au sein de leur communauté**

A propos du diabète, les principaux facteurs de risque environnementaux ou socio-culturels sont modifiables par des comportements bénéfiques à la santé et des changements de mode de vie concernant l'alimentation, l'activité physique et le tabagisme. En 2007, une méta-analyse a montré qu'une activité physique d'intensité modérée (30 minutes par jour), la marche à un rythme soutenu diminuent d'environ 17% le risque de diabète de type 2, après ajustement sur l'IMC [35].

En France, plusieurs programmes visent à créer un environnement favorable à la santé et ciblent particulièrement le diabète. Le programme national nutrition santé de 2011-2015 prévoit de développer l'activité physique et sportive, et de limiter la sédentarité et les inégalités sociales de santé dans le champ de la nutrition [36]. La Fédération Française des Diabétiques organise une semaine de prévention du diabète qui a pour objectif d'informer, sensibiliser et encourager les comportements salutaires à la prévention du diabète.

Les recommandations mondiales en termes d'activité préconisent « au moins 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à soutenue » chez les enfants et adolescents de 5 à 17 ans, et pour l'adulte de « pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'intensité modérée et soutenue ».

Malgré cela, l'étude ESTEBAN, réalisée en 2015 en France, a conclu à la pratique d'une activité physique modérée ou élevée par 70% des hommes et 53% des femmes alors que 89% des adultes témoignaient qu'une sédentarité modérée ou élevée, notamment à travers les 5 heures par jour passées devant un écran. Depuis 2006, si l'activité physique avait augmenté pour 10% des hommes, l'étude révélait une diminution de 16% des femmes physiquement actives et une augmentation à 80% du taux d'adultes passant au moins 3 heures par jour devant un écran. Le pourcentage d'enfants âgés entre 6 et 17 ans classés inactifs avait été multiplié par 5 chez les garçons et par 3 chez les filles : 7 adolescentes sur 10 et 9 adolescents sur 10 déclaraient passer au moins 3 heures par jour devant un écran [37].

## **2.2 La prévention secondaire du diabète ou le dépistage précoce**

La prévention secondaire est centrée sur le dépistage qui permet de diagnostiquer et prendre en charge précocement en rétablissant l'équilibre glycémique.

A travers la construction de stratégies communautaires, se questionne l'intérêt d'un dépistage systématique du diabète seul, ou associé au dépistage des maladies cardiovasculaires. La recherche des personnes à haut risque est une décision stratégique qui dépend de l'importance de la population visée et du potentiel gain en termes humain et économique. La longue phase asymptomatique qui favorise le développement de complications graves donne toute sa place au dépistage précoce dans la maladie diabétique [35]. En l'absence d'un dépistage systématique, une vigilance clinique et des conseils renouvelés sur l'alimentation et l'activité physique sont à instaurer de manière rigoureuse.

En France, comme dans de nombreux pays à haut revenu, un dépistage opportuniste ciblé est préconisé pour certaines populations particulièrement à risque.

Selon la Haute Autorité de Santé en 2014, les personnes pour lesquelles un dépistage du diabète de type 2 doit être proposé sont les personnes âgées de plus de 45 ans présentant l'un des facteurs de risque suivants [35]:

- Un surpoids, défini par un Indice de Masse Corporel (IMC)  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>
- Une sédentarité définie par moins de 30 minutes d'activité physique, 3 fois par semaine
- Une origine géographique non caucasienne et/ou migrante
- Un antécédent personnel de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un ou plusieurs enfants de poids de naissance  $> 4$  kg
- Un antécédent familial de diabète chez un apparenté du premier degré
- Un traitement en cours ou un antécédent de diabète induit (antipsychotiques atypiques, corticoïdes, etc.)
- Une anomalie de la glycorégulation (glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,26 g/l (7,0 mmol/l))

Les personnes à haut risque cardiovasculaire (Hypertension artérielle, dyslipidémie) et/ou en situation de précarité (Score EPICES<sup>1</sup> $>30$ ) sont également visées par ce dépistage [38].

En 2000-2001, ce dépistage était réalisé chez 71% des personnes de plus de 45 ans, si l'on considère qu'une glycémie est systématiquement réalisée en cas d'hospitalisation quelle qu'en soit la cause [39].

### 2.2.1 Diabète gestationnel

Outre les conséquences maternelles, fœtales et néo-natales immédiates au cours de la période périnatale, le diabète gestationnel a des conséquences à plus long terme sur la santé maternelle [40-41]. En dehors d'une intervention, environ 50% des femmes présentent un diabète de type 2 dans les dix ans suivant la grossesse marquée par un diabète gestationnel. Finalement, 70% des femmes sont atteintes d'un diabète de type 2 dans les 28 années après une grossesse

---

<sup>1</sup> Le score EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé) comprend 11 questions et est utilisable pour la surveillance longitudinale individuelle et des populations.

marquée par un diabète gestationnel [42-43]. En dehors d'autres facteurs de risque, un dépistage du diabète de type 2 ne serait pas proposé à ces femmes.

Depuis le début des années 2000, la plupart des pays à haut revenu (Ecosse en 2010, Danemark en 2009, Royaume Uni-National Institute for Health and Care Excellence en 2008, Italie en 2007, Etats-Unis, American Diabetes Association en 2003) ont présenté des recommandations à propos de la fréquence du dépistage du diabète pour les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel [44-48]. En 2010, la Société Francophone du Diabète et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ont mis à jour des recommandations qui préconisent un dépistage systématique du diabète de type 2 avant une nouvelle grossesse, au moment de la consultation postnatale, puis tous les un à trois ans selon les facteurs de risque, pendant au moins 25 ans (accord professionnel) [4].

En France, ce dépistage est réputé faible et les taux sont extrêmement variables d'une étude à l'autre, s'étendant de 6 à 80% [49-57].

### **2.2.2 Syndrome coronaire aigu et infarctus du myocarde**

En 2012, 222 016 patients ont été hospitalisés en France pour cardiopathie ischémique, dont 123 099 pour syndrome coronaire aigu (SCA) et 61 232 pour infarctus du myocarde responsable de 50% des décès par cardiopathie ischémique. Après la phase aiguë, la mortalité post infarctus au cours de la première année est de l'ordre de 13%, puis passe à 5% par an [58].

Alors que le pronostic post SCA est altéré chez les patients diabétiques [59], la prévalence des troubles du métabolisme glucidique chez les personnes hospitalisées pour SCA est très élevée, 30 à 40% d'entre eux présentent un diabète, 25 à 36% présentent une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose [59-61].

Dans le programme Infarctus 2007-2010, le suivi post-infarctus consistait à rechercher et réduire les facteurs de risque cardiovasculaires dont le diabète [62]. Depuis 2012, la Société francophone du diabète (SFD) et la Société française de cardiologie prévoient la réalisation d'un test de charge en glucose 7 à 28 jours après le syndrome coronaire aigu pour les patients non connus comme atteints de diabète. En vue de la prévention de la récurrence, ce type de test est effectivement nécessaire à une classification fiable de la tolérance glycémique chez les patients présentant un SCA. Lors de l'admission pour infarctus du myocarde, les patients présentant une hémoglobine glyquée supérieure ou égale à 6,5% peuvent être considérés comme diabétiques. Si le diagnostic de diabète est réalisé au décours du SCA, à l'admission

ou lors du test dans le mois suivant, une consultation avec un diabétologue est préconisée [63].

### **2.2.3 Limites du dépistage en France**

En 2012, un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales conclut qu'un manque de reconnaissance précoce des symptômes du diabète chez l'enfant et l'adolescent freine son dépistage. Le diagnostic est souvent fait au décours d'une acidocétose avec les conséquences métaboliques qu'elle engendre [64]. Quant au dépistage du diabète de type 2, le rapport souligne le manque de coordination des acteurs locaux et des médecins traitants. Des progrès restent à réaliser, notamment dans les populations particulièrement à risque.

## **2.3 La prévention tertiaire du diabète**

La prévention tertiaire consiste à éviter ou limiter la survenue de complications liées à la maladie et, par voie de conséquence le développement des incapacités. Dans le diabète, la multitude, la fréquence et la gravité des complications lui donnent toute sa place. Le contrôle glycémique, la surveillance des organes touchés par les complications diabétiques et la recherche de comorbidités pouvant aggraver le pronostic de la maladie constituent les moyens disponibles pour prévenir ou ralentir la progression des complications liées au diabète.

Le degré et la durée d'exposition à l'hyperglycémie sont fortement associés à la mortalité et à chacune des complications micro et macrovasculaires du diabète. Chaque réduction de 1% de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est associée à une diminution de 27% du risque microvasculaire et de 21% de la mortalité liée au diabète mais reste non significative sur le risque cardiovasculaire [18]. Malgré tout, le recours à une thérapie intensive pour obtenir des taux normaux d'HbA1c est discuté alors qu'il peut, à court terme, entraîner une surmortalité sans bénéfice sur la survenue des complications cardiovasculaires [65]. L'équilibre glycémique favorable à l'état de santé des personnes atteintes de diabète est non seulement quotidiennement contraignant mais aussi sensible, délicat à maintenir. Prenant en compte la qualité de vie, les objectifs thérapeutiques méritent sans doute d'être en adéquation avec les besoins spécifiques de chaque patient.

Quoi qu'il en soit, la prévention des complications impose un degré élevé d'éducation à la personne et de contrôle du diabète, à travers un plan de gestion structuré et exigeant.

Le suivi minimum est de 3 à 4 consultations par an, en parallèle du rythme recommandé du dosage de l'HbA1c, du poids, de l'état dentaire et des pieds. La surveillance de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie et le dépistage de l'apparition de complications sont de rigueur [38]. Le contrôle glycémique impose une observance attentive et rigoureuse du traitement, et, dans certaines situations, une auto-surveillance souvent pluriquotidienne par le patient lui-même qui doit être activement impliqué et autonome.

Le caractère silencieux des débuts de la maladie, les changements d'habitudes de vie à initier et poursuivre sur le long terme rendent difficile l'adhésion des personnes atteintes de diabète. Face à l'attitude des patients, les médecins peuvent avoir des difficultés à prendre le temps nécessaire à la prise en charge et l'éducation en santé du diabète.

En France, les recommandations sont reconnues comme insuffisamment respectées, notamment pour le dosage trimestriel de l'HbA1c bien qu'il soit plus satisfaisant que dans le reste de l'Europe. En 2007, la réalisation d'au moins trois dosages d'HbA1c était effective pour 44% des patients diabétiques. Un dosage annuel était réalisé chez 90% d'entre eux [66]. En 2013, au moins trois dosages annuels de l'HbA1c sont réalisés pour 50% des personnes atteintes de diabète et traitées. Un électrocardiogramme ou une visite chez un cardiologue libéral sont réalisés chez 35% des personnes pharmacologiquement traitées pour un diabète. Le mauvais contrôle glycémique est plus fréquent chez les personnes les plus défavorisées [67]. Selon l'étude Entred 2007-2010, l'état fonctionnel rénal est inconnu pour 38% des personnes atteintes de diabète [68].

Réduire les risques et l'incidence du diabète et de ses complications implique des actions coordonnées du gouvernement, des institutions, associations, réseaux, professionnels, patients et aidants. Des priorités d'action et des objectifs clairs et précis sont à définir à partir de données ou informations sanitaires de bonne qualité, essentielles à la planification et à la mise en œuvre des politiques de santé. L'OMS souligne d'ailleurs l'importance de « l'amélioration, du recueil et de la diffusion de l'information sanitaire » dans le cadre des maladies non transmissibles. Dans son plan d'action pour la prévention et le contrôle des maladies non transmissibles 2013-2020, l'OMS précise le besoin d'études en population et d'un suivi supplémentaire du diabète dans la collecte de données, notamment pour la surveillance et le suivi [69].

L'utilisation des bases de données médico-administratives permettant une évaluation à l'échelle du pays paraît être d'un intérêt majeur pour la recherche, la surveillance, le suivi et

l'évaluation que vise l'OMS alors que la France ne dispose pas de registre comme il en existe en Suède, au Danemark, aux Etats-Unis ou au Canada.

### **3. Les bases de données médico-administratives en France**

#### **3.1 Bases de données hospitalières : le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information français**

A la fin des années 60, à l'université de Yale, le Pr. R. Fetter propose de mesurer la production hospitalière pour évaluer ce qui a lieu à l'hôpital. En 1973, une première version de la mesure de la production hospitalière et de son coût est constituée. Finalement, la version originale du système « Diagnosis-Related Groups » (DRG-Groupes homogènes de diagnostic) développe une classification de malades hospitalisés cliniquement cohérente et permettant de différencier les ressources nécessaires pour procurer les soins. En 1983, se mettent en place pour la première fois les DRG au sein du programme Medicare.

La dissémination a rapidement eu lieu en Europe et en Australie. A la fin des années 80, l'Union Européenne a soutenu des projets relatifs à l'utilisation et aux coûts des DRG, ainsi que le développement d'un système international de classification des patients adapté aux hôpitaux européens. En 1988, le Portugal implémente partiellement le paiement des hôpitaux basé sur le système des DRG.

Un système DRG est un système de classification des patients qui présente des caractéristiques spécifiques : un résumé de données-patient systématiquement collecté est utilisé pour classer les patients dans un nombre raisonnable de groupes cliniquement significatifs et économiquement homogènes.

Mesurant l'activité hospitalière, le système de DRG a été introduit dans le but d'améliorer la connaissance des services réellement fournis et d'inciter à l'utilisation efficiente des ressources en payant les hôpitaux selon le volume et le type de prise en charge sanitaire réalisée. L'objectif de l'usage du système de DRG est d'inciter les hôpitaux à optimiser leur performance budgétaire tout en limitant le poids administratif par un traitement automatisé [70-72].

Actuellement, le système de financement des hôpitaux basé sur les DRG constitue la base de paiement et de mesure de l'activité hospitalière dans la plupart des pays à revenu élevé. En

Europe, douze pays utilisent un système de DRG, neuf d'entre eux s'inspirent directement du système américain [70].

En France, après un objectif d'évaluation de l'activité lors de son introduction en 1991 [73], les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) contribuent directement au financement des hôpitaux via la tarification à l'activité (T2A), d'abord partiellement dès 2005 puis en totalité pour l'activité en Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) dès 2008 [74]. La T2A pour les soins de suite et réadaptation ne s'est mise en place qu'en 2017 et l'intégration de la psychiatrie n'est pas encore programmée.

Pour les séjours hospitaliers en MCO, la classification des Groupes Homogènes de Malades (GHM) s'appuie sur un Résumé de Séjour Standardisé (RSS) qui comprend certaines caractéristiques des patients, les diagnostics (principal, associés et reliés) codés selon la classification Internationale des maladies dans sa version 10 (CIM-10), et les actes réalisés codés selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). La CCAM est spécifique à la France. Les tarifs des GHM sont fixés *ex ante* et sont diffusés au début de chaque année. Depuis la création du PMSI, le nombre de GHM a doublé du fait de révisions majeures des algorithmes de classification permettant de mieux prendre en compte le niveau de sévérité et la multimorbidité (sans pour autant reprendre la méthodologie des « All Patient Diagnosis Related Groups ») [75].

Un contrôle interne est réalisé par les Départements d'Information Médicale, des contrôles externes sont effectués par l'assurance maladie et une vérification des données est réalisée annuellement par l'autorité sanitaire régionale [76,77].

Les informations contenues dans le PMSI, soumises au secret professionnel, sont gérées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Le traitement des données par des organismes extérieurs est soumis à l'avis de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

### **3.2 Base de données française de consommation de soins : le SNIIRAM**

Depuis 2005, les données du PMSI alimentent les données du Système National Inter-Régime d'Information de l'Assurance maladie (SNIIRAM) [78].

Créé par la Loi du 23 décembre 1998, les données du SNIIRAM rassemblent depuis 2004 des données anonymes concernant l'intégralité des prestations remboursées pour les soins du secteur ambulatoire [79-81]. Il regroupe des informations sur les prestations, les bénéficiaires

(informations administratives et médico-administratives), les professionnels et établissements de santé, et des données comptables pour l'ensemble des régimes de l'assurance maladie. Plus d'un milliard de feuilles de soins sont gérées annuellement par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) [78]. A l'encontre des bases médico-administratives canadiennes ou suédoises, les codes diagnostic ne sont pas inclus pour les soins ambulatoires. Le SNIIRAM s'est enrichi progressivement en intégrant les données issues des consultations externes hospitalières, des passages aux urgences hospitalières ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), la date de décès. L'intégration des données du PMSI complète les données du secteur ambulatoire, les deux types de données étant chaînés par un numéro individuel d'anonymisation.

Entrepôt de données individuelles enregistrées automatiquement et rendues anonymes de manière irréversible, le SNIIRAM regroupe donc l'ensemble de la consommation de soins en France pour tous les types de systèmes d'assurance maladie obligatoire (régime général, sécurité sociale agricole, régime social des travailleurs indépendants et douze autres régimes spéciaux). Il bénéficie d'un contrôle de gestion des flux et d'un contrôle de cohérence des données et permet d'étudier le parcours des patients, le processus de soin et le professionnel de santé par l'intermédiaire du numéro individuel d'anonymisation [78].

Les objectifs visés par le SNIIRAM sont d'améliorer la qualité des soins, de contribuer à une meilleure gestion de l'assurance maladie et des politiques de santé, de transmettre aux prestataires de soins des informations relatives à leur activité et leurs prescriptions [81].

L'accès aux données du SNIIRAM est autorisé à différents partenaires (services ministériels, agences sanitaires, organismes publics de recherche), à l'exclusion de « tout organisme poursuivant un but lucratif » bien que celui-ci puisse être admis sous réserve. L'accès est soumis à une habilitation individuelle délivrée après une formation assurée par la CNAMTS.

Les données du SNIIRAM sont disponibles [82] :

- De manière agrégée, via 15 bases de données regroupées par thème sur l'offre de soins et les dépenses de santé
- De manière individuelle,
  - o Via une base de données individuelles des bénéficiaires (Datamart Consommation Inter Régimes-DCIR)
  - o Via un Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) ou EGB Simplifié (EGBS) constitué au 1/97<sup>ème</sup> sur une clé du numéro d'identification des

bénéficiaires et regroupant les principaux régimes d'assurance maladie (régime général, agricole et des travailleurs indépendants) qui couvrent 86% de la population française. La représentativité de l'échantillon est gérée par le CNAMTS.

La période d'accès aux données diffère selon leur nature : 10 ans pour le PMSI, 20 ans pour l'EGB et 3 ans plus l'année en cours pour le DCIR [82].

Les conditions d'accès définies par la CNIL sont l'habilitation nominative des utilisateurs et le traçage des requêtes.

Outre les conditions juridiques d'accès, la complexité des bases de données implique des ressources organisationnelles et techniques perfectionnées, un haut niveau de compétence et l'identification validée des pathologies.

Dans ce cadre, le Pr. C. Quantin a développé pour la CNAMTS un outil d'aide à la décision comprenant un certain nombre d'algorithmes de sélection des patients pour répondre aux objectifs d'amélioration de la qualité des soins et de l'efficience du système de santé mais aussi pour connaître le poids des pathologies en termes de consommation de soins et, par voie de conséquence, financier. Ces algorithmes reposent sur une revue de la littérature et des entretiens avec des experts ayant utilisé ou conçu des algorithmes dans leur domaine d'investigation, dans un objectif d'estimation de la prévalence d'une prise en charge et des dépenses afférentes [83].

Depuis 2012, le Réseau Données SNIIRAM (REDSIAM) a été fondé par les Pr. M. Golberg et C. Quantin dans un but de coordination des travaux issus des données médico-administratives. Les utilisateurs d'horizon et d'appartenance institutionnelle divers travaillaient indépendamment les uns des autres. Or, l'utilisation de ces données implique de disposer d'un haut niveau de compétences, de ressources scientifiques, techniques et organisationnelles et de mettre en œuvre un travail méthodologique de validation de l'identification des pathologies. Le réseau REDSIAM a pour objectif de « favoriser, par le partage d'expérience et l'interaction entre équipes, le développement, la validation et la promotion des méthodes d'analyses des données médico-administratives à des fins de recherche, de surveillance, d'évaluation et de santé publique ». Sur la base du volontariat, le réseau vise à cumuler les connaissances et compétences d'équipes au statut et à l'appartenance institutionnelle divers tels que personnels de la CNAMTS, de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) devenu récemment Santé Publique France et enseignants-chercheurs.

Ce réseau offre la mise à disposition, le développement et la critique d'algorithmes de pathologies ainsi que la mise en œuvre d'études de validation de la qualité métrologique de ces algorithmes. La finalité du réseau REDSIAM concerne la surveillance, l'évaluation, la recherche et la santé publique alors que le développement d'algorithmes de repérage correspond aux attentes de nombreux chercheurs [84,85].

### 3.3 Utilisation en recherche des bases médico-administratives

Depuis les années 2000, le besoin pour la recherche et la santé publique de réaliser des études observationnelles basées sur de larges échantillons et de longues périodes a engendré des difficultés techniques, organisationnelles et financières que les études à partir des données médico-administratives au niveau national ou régional ont pu minimiser, tout en rendant accessible la prise en compte d'informations sociales et économiques [82].

Si elles sont initialement collectées dans le but de verser des prestations aux assurés ou de financer les hôpitaux, les données ambulatoires comme les données hospitalières sont *de facto* utilisées à des fins de recherche scientifique, dans les domaines de l'épidémiologie, l'évaluation en santé, l'économie de la santé. Depuis 2009, environ 175 études réalisées à partir des bases de remboursement ont été publiées.

Les données hospitalières sont utilisées à des fins de recherche médicale depuis une vingtaine d'années et leur qualité a été confirmée dans de récentes études. Elles mettent à disposition une quantité considérable d'informations épidémiologiques fiables concernant les personnes hospitalisées [86-88]. Plusieurs études de validation ont montré la valeur d'une utilisation de ces données en épidémiologie dans des domaines aussi variés que les cancers, les convulsions fébriles chez les jeunes enfants, l'accident vasculaire cérébral, la périnatalité [89-96].

En ce qui concerne les données de soins ambulatoires remboursés par l'assurance maladie et enregistrés automatiquement, leur utilisation est basée sur la définition d'algorithmes de repérage qui identifient de nombreuses pathologies ou événements de santé dont l'estimation du poids et des dépenses aident à améliorer la qualité des soins et l'efficacité du système de santé. La définition rigoureuse de ces pathologies permet de sélectionner les patients et, par voie de conséquence, une utilisation épidémiologique des données [97].

L'utilisation conjointe des bases de données du PMSI et de la consommation de soins ambulatoires est souvent nécessaire à l'estimation de la prévalence de la prise en charge d'une pathologie et va, dans certains cas, jusqu'à permettre une estimation efficace de l'incidence et de la prévalence de la maladie [98,99]. La recherche à partir des données médico-administratives intéresse les études épidémiologiques, les études médico-économiques, les études pharmacoépidémiologiques et notamment l'étude de l'exposition aux médicaments, des modèles d'utilisation médicamenteuse, de la sécurité des médicaments. Elles explorent également les parcours de soins et modalités de prise en charge, évaluent l'impact d'interventions, de changement de politique sanitaire, l'observance des recommandations [100].

## 4. Problématique

A partir de la théorie du changement établi par l'OMS et des politiques de santé européenne et française, il semble impératif de baser la définition des priorités et des objectifs sanitaires sur des données probantes. L'encadrement des enjeux, la détermination de solutions postérieurement soumises à évaluation, l'utilisation de processus politiques et législatifs, la coordination interprofessionnelle doivent s'appuyer sur des données de qualité. Un des domaines prioritaires d'action en vue du contrôle des maladies non transmissibles défini par l'OMS est donc naturellement la recherche, la surveillance, le suivi et l'évaluation. Les données de consommation de soins pour lesquelles la qualité et la définition d'algorithmes de sélection sont régulièrement explorées et certifiées sont utilisées avec succès à des fins de recherche et d'évaluation.

Au sujet des maladies non transmissibles, l'OMS définit le dépistage précoce, l'évaluation et la gestion du risque cardiométabolique comme des domaines d'interventions individuelles prioritaires et précise le besoin d'études en population, notamment pour la surveillance et le suivi du diabète. Le dépistage précoce, la surveillance et l'évaluation du risque de survenue des complications du diabète pour certaines populations particulièrement à risque répondent à une politique de prévention nécessaire pour lutter activement contre cette maladie en phase épidémique.

Pour définir les priorités d'action, améliorer la prévention, il s'agit d'avoir un état des lieux fiable, en population générale ou sur des populations particulièrement à risque. Nous avons choisi d'orienter nos travaux sur le dépistage du diabète, sa surveillance et l'évaluation du risque de complications aiguës ou chroniques de cette maladie dans les populations à risque que sont les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, les personnes ayant présenté un syndrome coronaire aigu ou un accident vasculaire cérébral ainsi que celles atteintes d'une comorbidité de poids qu'est la schizophrénie. Cinq études découlent de ces orientations.

La partie 1 sera consacrée au dépistage du diabète de type 2 chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, puis chez les personnes ayant présenté un syndrome coronaire aigu.

La partie 2 s'intéressera à la surveillance du diabète par hémoglobine glyquée après un accident vasculaire cérébral.

La partie 3 retracera les travaux consacrés à l'évaluation des complications cardiovasculaires après un diabète gestationnel et à celle des complications aiguës chez des personnes atteintes d'un diabète de type 1 et d'une schizophrénie.

# Partie 1: Dépistage du diabète de type 2

# 1. Dépistage du diabète de type 2 après une grossesse marquée par un diabète gestationnel entre 2007 et 2013 (Annexe 1)

## 1.1 Introduction

La prévalence du diabète gestationnel (DG) est élevée dans les pays à haut revenu. Aux Etats-Unis, 9,2% des grossesses étaient compliquées par un DG en 2010 [101]. En Europe, la prévalence du DG était estimée entre 2 à 6% en 2011[102]. En 2016, le DG complique 10,8% des grossesses en France [103].

A l'issue de la grossesse, la majorité des femmes retrouve un équilibre glycémique normal. Quelques années plus tard, une forte proportion d'entre elles développe néanmoins un diabète de type 2 (DT2) souvent diagnostiqué au décours de complications inhérentes à cette maladie [42,43]. Les premières années après une grossesse marquée par un DG sont par conséquent essentielles alors que le dépistage opportuniste ciblé du diabète ne débute qu'à partir de 45 ans, en fonction de certains facteurs de risque [38,104].

Les recommandations des sociétés savantes préconisent donc un dépistage précoce et régulier du DT2 chez les femmes ayant un antécédent de DG. En France, depuis 2010, un dépistage par HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) ou glycémie à jeun est recommandé avant une nouvelle grossesse, au moment de la vie post-natale, puis tous les un à trois ans selon les facteurs de risque associés [4]. Le dépistage précoce peut, en effet, réduire le diagnostic tardif du DT2 et ses effets délétères. Au niveau individuel, il permet d'initier précocement le traitement médicamenteux et les modifications des habitudes de vie nécessaires au contrôle et à la gestion du diabète ou de l'intolérance au glucose [105]. Il est tout autant important à la performance des systèmes de santé. Un dépistage adapté induit une prévention efficiente qui peut aider à diminuer le poids humain et financier de cette maladie chronique.

Or, le dépistage du DT2 après une grossesse marquée par un DG est réputé faible. Cependant, la plupart des études publiées sur le suivi du dépistage ont été conduites sur des territoires géographiquement limités ce qui induit une large variabilité des taux estimés de dépistage, allant de 6 à 80% [49-57].

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée en population dans les pays à haut revenu. Il semble également qu'aucune étude n'ait évalué l'évolution nationale du dépistage du DT2 depuis la publication des recommandations françaises. Nous avons émis l'hypothèse qu'elles

avaient entraîné l'augmentation du dépistage alors que la prévention des maladies chroniques est définie comme une priorité depuis plusieurs années.

L'objectif de notre étude était donc de décrire comment la mise à jour des recommandations a influencé le dépistage précoce du diabète de type 2 après une grossesse marquée par un diabète gestationnel.

## 1.2 Matériel et méthodes

Le principe de cette étude de cohorte rétrospective était d'examiner les données françaises hospitalières et ambulatoires de 2007 à 2015, pour les femmes ayant présenté un DG.

### 1.2.1 Sélection de la population

Notre étude concerne les données de l'EGB, échantillon au 1/97<sup>ème</sup> des bénéficiaires de l'assurance maladie. Cet échantillon accessible après avis de l'Institut National des Données en Santé (INDS) et de la CNIL est constitué à partir des données du SNIIRAM qui collecte les données individuelles de consommation de soins. Il est accessible dans un délai moindre que celui requis pour l'accès aux données de DCIR. Cet échantillon représentatif de la population française nous a permis d'évaluer le dépistage en pratique courante, en nous affranchissant des effets des pratiques médicales d'un établissement ou d'un territoire.

Les femmes ayant accouché ont été repérées à partir des données du PMSI issues de l'EGB. En France, la quasi-totalité des accouchements se déroulent à l'hôpital, l'utilisation des données hospitalières permet donc de réaliser une étude en population. A partir des résumés de sortie standardisés (RSS), les accouchements ont été identifiés par les codes Z37 (« résultat de l'accouchement ») considérés comme les plus fiables et exhaustifs par l'ATIH.

Parmi les femmes ayant accouché, le code O24.4 (« Diabète sucré survenant au cours de la grossesse ») retrouvé en diagnostic principal ou associé a été utilisé pour sélectionner les femmes ayant présenté un DG. Alors que le dépistage du DG était proposé à l'ensemble des femmes enceintes jusqu'en 2010, il concerne à présent les femmes à haut risque de diabète (âge  $\geq 35$  ans, IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , antécédent de diabète chez les apparentés au premier degré, antécédent personnel de DG ou d'enfant macrosome – poids de naissance supérieur à 4000g à terme). Actuellement, ce dépistage consiste en une glycémie à jeun au cours de la première visite prénatale et une HGPO entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée [4]. Depuis 2010, le seuil

de la glycémie à jeun pour diagnostiquer le DG en début de grossesse est de 0,92 g/l (5,1 mmol/l), ceux pour l'HGPO sont de 1,80 g/l (10,0 mmol/l) à une heure et de 1,53 g/l (8,5 mmol/l) à deux heures de l'ingestion de 75g de glucose [106]. Avant 2010, ce dépistage était conduit en deux fois et le diagnostic reposait sur deux valeurs de glycémie supérieures ou égales à 0.95 g/l (5.3 mmol/l) à jeun, 1.80 g/l (10.1 mmol/l) à une heure, 1.55 g/l (8.7 mmol/l) à 2 heures et 1.40 g/l (7.8 mmol/l) à 3h de l'ingestion de 100g de glucose.

Les femmes présentant un diabète antérieur à la grossesse ont été exclues. L'identification des personnes atteintes de diabète à partir des données médico-administratives repose sur la combinaison des données d'Affection de Longue Durée (ALD), de remboursements de traitements médicamenteux et d'hospitalisation et s'effectue donc à partir des données de consommation de soins hospitaliers (PMSI) et ambulatoires (EGB ou DCIR). Dans notre étude, les femmes atteintes de diabète ont été identifiées sur la présence antérieure à la grossesse d'une Affection de Longue Durée (ALD) 8 correspondant au « diabète de type 1 et diabète de type 2 » et/ou d'au moins deux délivrances dans l'année précédant la grossesse d'un « traitement en cas de diabète » de la classe A10 de la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) correspondant au système de classification adopté par l'OMS [107]. Dans l'algorithme communément utilisé, l'inclusion des hospitalisations liées au diabète dans les années précédant la grossesse permet de pallier à la non identification des personnes n'ayant pas eu les trois remboursements annuels requis (ou deux en cas de grand conditionnement). Le choix de réduire le nombre à deux délivrances annuels réduisaient ce risque.

### **1.2.2 Variables d'intérêt**

Pour décrire le dépistage du DT2, nous avons effectué un suivi épidémiologique à partir des données ambulatoires, de l'accouchement jusqu'en 2015. Le dépistage a été considéré comme effectué en cas de réalisation d'un des tests suivants : HGPO (codes 0412 et 0413), glycémie (code 0552) selon la version 42 de la table nationale de biologie. Le code 0552 fait référence à une glycémie, sans précision. Bien que nous ne puissions certifier que ce test ait été réalisé à jeun, les médecins, biologistes et infirmier(e)s y sont fortement encouragés par les pratiques de soins actuelles. Malgré le fait que l'HGPO soit considérée comme le test le plus sensible [108], la glycémie a été incluse en accord avec les recommandations françaises.

L'Hémoglobine glyquée (HbA1c) (code 1577) a également été explorée car elle est considérée comme plus accessible, est plus acceptée par les médecins et les femmes, et est recommandée par l'American Association Diabetes (ADA) depuis 2014 [109-111]. Ceci nous permettait également de nous assurer qu'une démarche de dépistage n'avait pas été réalisée par un moyen que nous aurions émis d'explorer.

### 1.2.3 Analyses statistiques

Nous avons estimé la proportion de femmes ayant réalisé au moins un test de dépistage d'anomalie glucidique au cours des 3, 6, 12 et 36 mois suivant l'accouchement. Les recommandations mentionnent la visite post-natale qui se déroule habituellement dans les 6 à 8 semaines qui suivent le post-partum. Nous avons exploré ce premier dépistage dans un délai de 3 mois, considérant que la prescription du dépistage pouvait être réalisée au moment de la visite post-natale. Le délai de 6 mois permettait d'explorer un possible retard à la réalisation du test biologique. Le délai de 36 mois concerne les femmes ayant accouché avant 2013 dufait de l'accès aux données jusqu'en 2015 lors de leur exploitation. Un test de Cochran-Armitage a permis d'évaluer les tendances d'évolution au fil des années.

L'influence de la mise à jour des recommandations en 2010 a été estimée par une étude avant (2008-2009)-après(2012-2013). Les recommandations ayant été mises à disposition en Décembre 2010, nous avons considéré que l'année 2010 pouvait représenter l'année les précédant, l'année 2011 constituant l'année de communication et d'appropriation des nouvelles recommandations. Pour tester ces comparaisons, nous avons utilisé le test du Khi-deux.

Les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0,05. Le logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc) a été utilisé pour traiter les données.

Cette étude a été approuvée par l'institut des données en santé (IDS) (numéro d'enregistrement 114, 03 Février 2015).

### 1.3 Résultats

L'EGB incluait 49 080 femmes ayant accouché entre 2007 et 2013. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des femmes ayant présenté un diabète gestationnel entre 2007 et 2013 à partir d'un échantillon au 1/97ème des données du SNIIRAM.

|                           | 2007             | 2008             | 2009             | 2010             | 2011             | 2012             | 2013             |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                           | n<br>(%)         |
| Femmes ayant accouché     | 6 348            | 6 498            | 6 967            | 7 125            | 7 524            | 7 191            | 7 427            |
| Diabète gestationnel      | 225<br>(3,54)    | 267<br>(4,11)    | 354<br>(5,08)    | 408<br>(5,73)    | 439<br>(5,83)    | 427<br>(5,94)    | 529<br>(7,12)    |
| Âge                       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Médian (ans)              | 31               | 31               | 31               | 31,5             | 32               | 32               | 32               |
| Âge ≥ 35 ans              | 1 664<br>(26,22) | 1 825<br>(28,09) | 1 870<br>(26,84) | 2 148<br>(30,15) | 2 468<br>(32,80) | 2 189<br>(30,44) | 2 400<br>(32,32) |
| IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup> | 649<br>(10,22)   | 463<br>(7,12)    | 630<br>(9,04)    | 594<br>(8,33)    | 925<br>(12,30)   | 1 078<br>(14,99) | 1 348<br>(18,15) |

\*IMC Indice de Masse Corporelle

Parmi les femmes ayant accouché, 225 femmes (3,54%) en 2007 et 529 femmes (7,12%) en 2013 avaient présenté un DG. Environ un tiers d'entre elles avait 35 ans et plus, 7 à 18% présentaient un IMC supérieur ou égal à 30kg/m<sup>2</sup> avant la grossesse.

Le dépistage précoce du DT2 est présenté dans la figure 1.

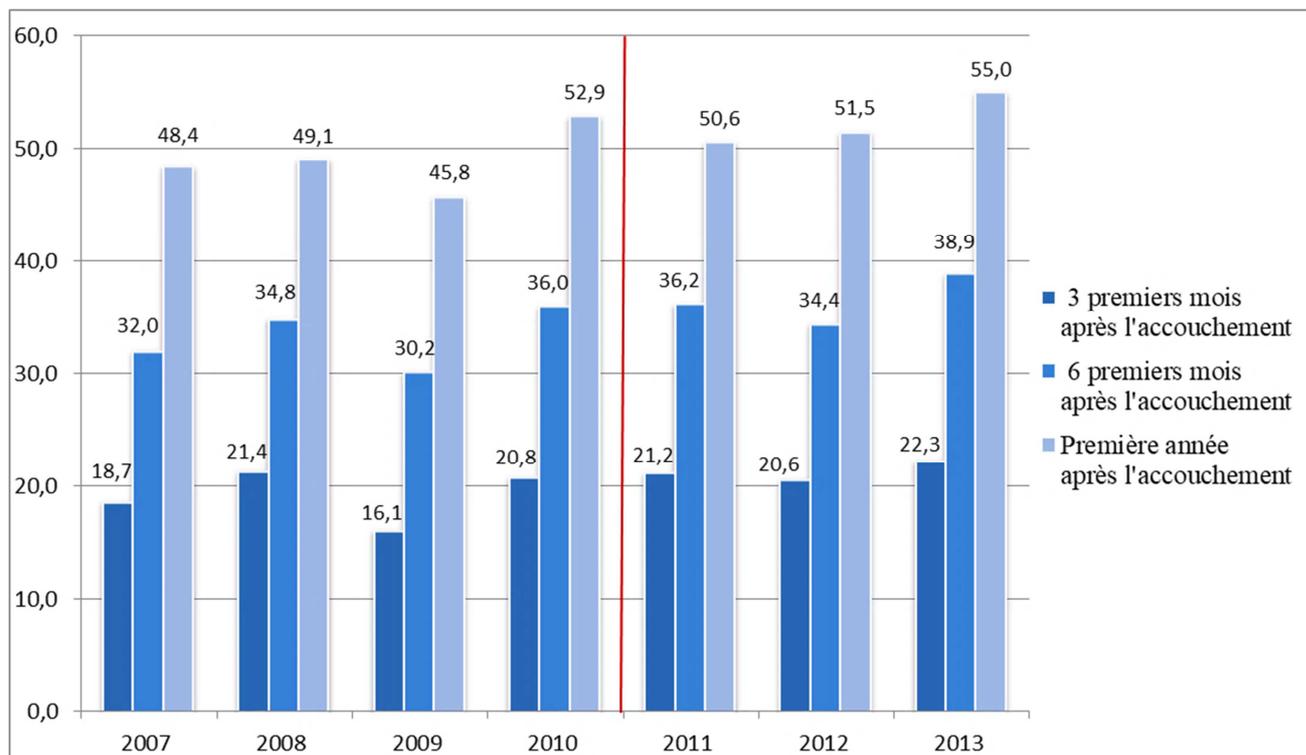


Figure 1 : Distribution du dépistage du diabète de type 2 par au moins une HGPO ou une glycémie selon l'année d'accouchement des femmes ayant présenté un diabète gestationnel entre 2007 et 2013

En 2007, seulement 18,7% des femmes ayant un antécédent de DG avaient bénéficié d'au moins une HGPO ou une glycémie à jeun dans les trois mois suivant l'accouchement. Ce taux n'augmentait pas significativement entre les femmes ayant accouché en 2007 et celles ayant accouché en 2013 ( $p=0,18$ ). Moins de 7% des femmes ayant présenté un DG lors de la grossesse avaient réalisé au moins une HGPO.

Au cours des six mois suivant l'accouchement, la proportion de femmes ayant bénéficié d'au moins un test de dépistage du DT2 avait significativement augmenté entre 2007 (32,0%) et 2013 (38,9%) ( $p=0,04$ ) mais demeurait au-dessus de 40%.

En ce qui concerne l'année suivant l'accouchement, la proportion de femmes avec un antécédent de DG dépistées au moins une fois pour un DT2 était passée de 48,4% en 2007 à 55,0% en 2013 ( $p=0,008$ ).

Le pourcentage de femmes ayant réalisé au moins un dépistage du DT2 dans les trois années suivant l'accouchement était relativement stable, de l'ordre de 77,31% en 2007 et de 77,36% en 2012.

L'HbA1c seule avait été réalisée pour moins de 3,5% des femmes présentant un antécédent de DG, sans différence significative après 2010.

Avant la mise à jour des recommandations (2008-2009), la proportion de femmes présentant un antécédent de DG et ayant réalisé un des tests glycémiques recommandés à partir de 2010 (HGPO ou glycémie à jeun) était de 18,36% dans les trois mois, 32,21% dans les six mois et 47,18% dans l'année suivant l'accouchement. Au cours de la période suivant la mise à jour des recommandations (2012-2013), la proportion n'augmentait significativement ni pour la période de trois mois (21,55%,  $p=0,14$ ), ni de six mois (36,92%,  $p=0,06$ ). A contrario, la proportion de femmes ayant bénéficié d'un dépistage de la glycorégulation dans l'année suivant l'accouchement avait significativement augmenté (47,18% versus 53,45%,  $p=0,01$ ) (Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison du dépistage de diabète de type 2 avant et après la mise à jour des recommandations françaises chez des femmes ayant présenté un diabète gestationnel entre 2007 et 2013.

|  | 2008-2009 |       | 2012-2013 |       | p    |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------|
|  | n         | %     | n         | %     |      |
| Diabète Gestationnel                     | 621       | 4,61  | 956       | 6,54  |      |
| Test* dans les 3 mois post accouchement  | 114       | 18,36 | 206       | 21,55 | 0,14 |
| Test* dans les 6 mois post accouchement  | 200       | 32,21 | 353       | 36,92 | 0,06 |
| Test* dans les 12 mois post accouchement | 293       | 47,18 | 511       | 53,45 | 0,01 |

\*Au moins une glycémie ou une HGPO

Pour les femmes ayant présenté un DG entre 2007 et 2012, la proportion de femmes qui suivent les recommandations actuelles (dépistage à la visite postnatale, puis tous les un à trois ans) était de 5,3% en 2007, 9,00% en 2008, puis de l'ordre de 8% entre 2009 et 2013, sans tendance significative à la différence ( $p=0,36$ ) (Figure 2).

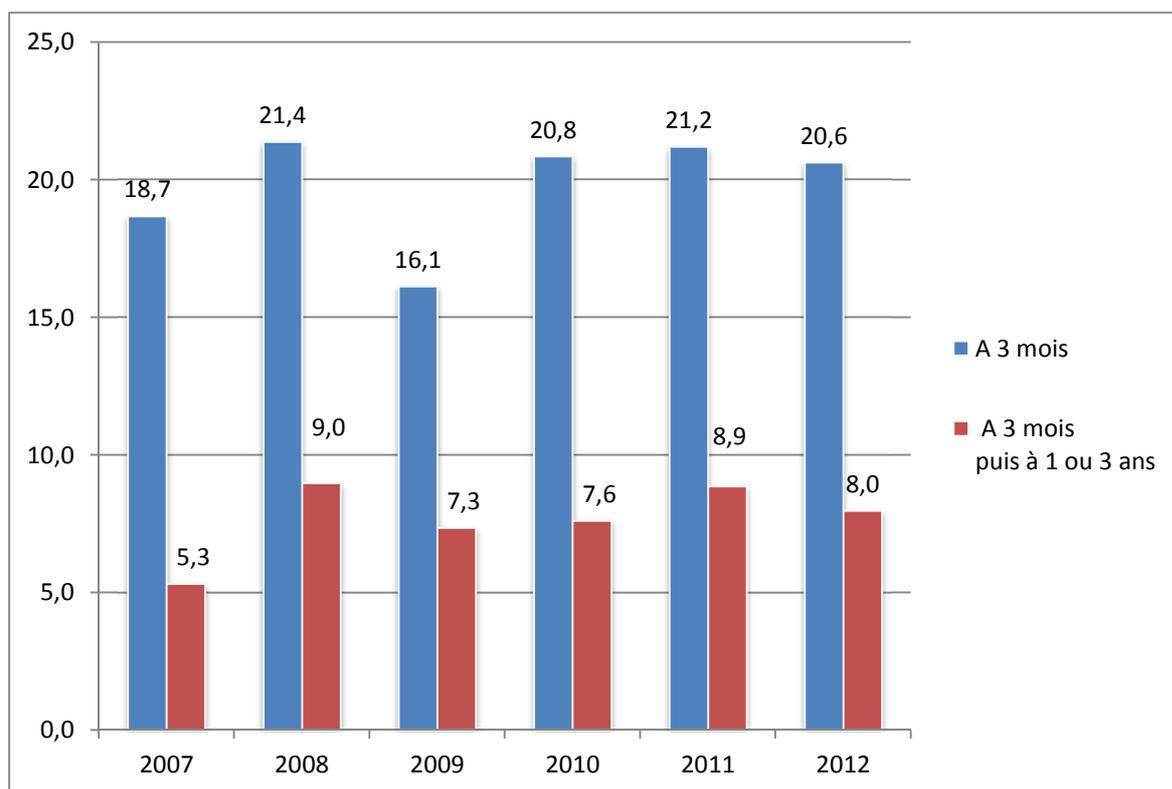


Figure 2 : Distribution des femmes qui suivent les recommandations françaises de dépistage du diabète de type 2 après une grossesse marquée par un diabète gestationnel entre 2007 et 2013

En considérant une année antérieure aux recommandations (2009) et une année postérieure à celles-ci (2012), il n'y avait pas de différence significative dans la proportion des femmes qui suivent les recommandations actuelles : 7,3% en 2009 et 8,0% en 2012 ( $p=0,75$ ).

## 1.4 Discussion

Sur une période de sept années, notre étude a montré que la publication d'une mise à jour des recommandations françaises en 2010 n'a que peu modifié le taux du dépistage du DT2, malgré une légère augmentation observée dans l'année suivant une grossesse marquée par un DG.

### 1.4.1 Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude réside dans le fait qu'elle est basée sur des données nationales. Elle permet ainsi de s'affranchir des effets du territoire, des pratiques médicales individuelles ou d'établissements de santé et donne un aperçu de la pratique courante du dépistage du DT2 en France dans un contexte de DG.

La base nationale du PMSI permet d'identifier les accouchements, avec une différence de 0,3% en comparaison des données de l'Etat Civil français [54]. Cette même base permet de sélectionner les femmes ayant présenté un DG. En 2011, à partir d'un algorithme utilisant des données hospitalières et ambulatoires françaises, Billionnet et al. rapportait une prévalence de DG de 6,4% [112]. Dans notre étude, nous retrouvons une prévalence de 5,83% la même année, en utilisant le seul code O24.4 enregistré dans les résumés de séjour. Nous avons décidé de suivre cet algorithme restrictif du fait de l'objectif d'étude.

Les données concernant les tests de dépistage du DT2 peuvent être considérées quasi exhaustives alors que l'enregistrement d'un remboursement est automatisé, que l'assurance maladie est obligatoire et unique et qu'une assurance gratuite est disponible pour les personnes ayant les plus faibles revenus.

Nous reconnaissons cependant des limites à cette étude. Tout d'abord, plusieurs régimes spéciaux représentant environ 4% de la population générale ne sont pas inclus dans l'échantillon à partir duquel l'étude a été réalisée.

De plus, la sélection des femmes ayant présenté un DG a été réalisée en utilisant un seul code diagnostic à partir des données hospitalières alors que d'autres algorithmes sont proposés. Une étude antérieure conduite dans trois centres hospitaliers universitaires avait estimé la probabilité que l'information présente dans le dossier médical soit également présente dans le résumé de séjour (sensibilité) à 72,7% [IC 54,1–91,3] pour le DG repéré à partir des codes O24.4 et O24.9 (diabète pendant la grossesse, sans précision) [96].

Un résultat important de notre étude est le défaut de dépistage dans la période du post-partum. Celui-ci permet pourtant de différencier un DG d'un diabète de type 2 pré-existant à la grossesse et détecté pour la première fois à l'occasion de celle-ci. Après la mise à jour des recommandations pour la pratique clinique en 2010, le dépistage réalisé dans les trois premiers mois suivant l'accouchement n'a pas augmenté ; il concernait moins d'une femme sur cinq. A ce dépistage insuffisant, s'ajoute un retard au dépistage du DT2 programmé durant

le post-partum. En effet, en repoussant le délai prévu par les recommandations jusqu'au six premiers mois après l'accouchement, la proportion des femmes dépistées doublait quasiment. En 2009, nous avons montré que le dépistage était réalisé chez 31,3% des femmes (versus 16,8% dans les trois premiers mois). Ce taux augmentait à 35,9% en 2010. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Cosson et al. qui, entre 2009 et 2010, montre un taux de dépistage du DT2 de 33,3% pour des femmes ayant accouché dans quatre maternités d'une même région française [113].

Au cours de la période postnatale, d'autres études ont déterminé deux obstacles majeurs à la réalisation du dépistage du DT2 : le manque de temps des mères d'un nourrisson pour leur propre santé et l'impossibilité de planifier les besoins du nourrisson [58,114]. Le refus du test par les femmes n'est probablement pas le facteur majeur de non réalisation du test puisque Oleson et al. a rapporté une forte observance au dépistage (80,5%) dans les trois mois du post-partum lorsque le médecin qui réalise la visite post-natale réalise le test dans le même temps [55].

A notre connaissance, notre étude est la première à explorer sur le plan national, l'évolution de dépistage du DT2 après la publication des recommandations en 2010. Nous avons pu conclure que la mise à jour des recommandations avait induit une augmentation statistiquement significative de la réalisation des tests de dépistage dans l'année suivant l'accouchement. D'un point de vue clinique, l'impact semble pourtant très limité alors qu'en pratique, une femme sur deux ne réalise aucun test de l'anomalie glucidique dans l'année suivant une grossesse marquée par un DG. De plus, après la mise à jour des recommandations, moins de 10% des femmes ayant présenté un DG bénéficient du dépistage tel qu'il est recommandé : à la visite post-natale puis tous les un à trois ans selon les facteurs de risque.

Malgré une augmentation conséquente de la prévalence du diabète et une prise de conscience de ce problème sanitaire croissant, le dépistage du DT2 après une grossesse marquée par un DG reste clairement insuffisant. Les recommandations, seules, ne semblent pas permettre d'atteindre l'objectif d'un dépistage optimal. Elles précisait d'ailleurs que la participation de tous est nécessaire pour un dépistage efficient du DT2 après un DG.

Alors que ce dépistage est réputé faible, certains auteurs se sont intéressés à l'impact d'une intervention en santé. Plusieurs études ont alors conclu à une augmentation franche du taux de dépistage à la suite d'une intervention en santé auprès de femmes ayant un antécédent de DG

[58,113,115-118]. Peu réalisés en pratique courante, des mesures de soins actives et des rappels adressés aux médecins et aux femmes concernés augmentent la proportion de femmes qui bénéficient finalement du dépistage du DT2. Au Canada, Clark et al. a étudié l'impact de rappels adressés aux médecins et/ou aux femmes. Sans rappel, seulement 14,3% des femmes étaient dépistées par une HGPO. Ce taux passait à 51,6% quand le rappel s'adressait uniquement au médecin, à 55,3% quand il concernait uniquement les femmes et à 60,5% lorsque les médecins et les femmes recevaient ce rappel [117].

En France, Cosson et al. a montré qu'une campagne de mobilisation (réunions multidisciplinaires au sein des maternités, informations écrites distribuées aux femmes, prescription systématique d'une HGPO, lettre à chaque médecin traitant en vue de développer la collaboration) induit une augmentation de la proportion des femmes dépistées dans les six mois suivant l'accouchement (48,9% versus 33,3%, Odds Ratio (OR) 1,7 [1,1-2,5]) [113].

L'évaluation du risque de diabète par un score pourrait renforcer la prise de conscience et l'implication des femmes et des médecins. Des outils simples prenant en compte l'âge, le sexe, l'antécédent de diabète gestationnel, les antécédents familiaux de diabète, l'activité physique, la consommation de fruits et de légumes mais aussi les mesures cliniques de l'indice de masse corporelle, du tour de taille et du rapport taille-hanches permettent d'évaluer le risque de diabète dans diverses populations. Plusieurs outils issus du score FINDRISC sont d'ailleurs disponibles en ligne mais la communication dans ce sens reste limitée [119]. Un score qui formule et concrétise le risque élevé de diabète dans les années à venir peut être un moyen d'inciter aux rappels répétés et au passage à l'acte du dépistage.

## 1.5 Conclusion

Malgré une légère augmentation du dépistage du DT2 dans l'année suivant la grossesse marquée par un DG après la mise à jour des recommandations en 2010, les pratiques de dépistage demeurent modérées et ne satisfont pas aux recommandations. Ce problème mérite notre attention en vue de permettre un vieillissement en bonne santé. A partir des résultats des études interventionnelles, il nous faut trouver le moyen de faire que la grossesse devienne une réelle opportunité de dépistage précoce du diabète mais également d'autres maladies chroniques, en mobilisant l'ensemble des acteurs (médecins généralistes ou spécialistes, libéraux et hospitaliers, sages-femmes et femmes).

## **2. Dépistage d'une anomalie du métabolisme glucidique chez des patients non diabétiques, six mois après une hospitalisation pour Infarctus du Myocarde (Annexe 2)**

### **2.1 Introduction**

Le diabète de type 2 ainsi qu'une glycémie légèrement élevée restant sous le seuil du diabète sont des facteurs de risque connus de morbidité et mortalité cardiovasculaires [120]. Les personnes atteintes de diabète ayant présente un Infarctus du Myocarde (IDM) ont un risque accru de décès par rapport à celles sans diabète [121]. Or, la prévalence des troubles du métabolisme glucidique chez les personnes hospitalisées pour un syndrome coronarien aigu (SCA) est très élevée, puisqu'ils touchent plus des deux tiers de ces patients [122]. C'est pour cette raison que le dépistage des troubles du métabolisme du glucose par une HGPO est préconisé dans un délai de 7 à 28 jours après un SCA [63].

Nous connaissons l'écart fréquent entre recommandations et réalisation effective, notamment en ce qui concerne la réalisation de dépistage. La réadaptation cardiaque (RC) est reconnue comme faisant partie intégrante de la stratégie de soins chez les personnes présentant une maladie coronarienne (niveau A des recommandations) [123]. Elle a prouvé sa capacité à améliorer la qualité de vie, à réduire significativement la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que la récurrence [124]. Le programme complet de RC comprend une activité physique surveillée ainsi qu'une éducation aux risques cardiovasculaires dont les troubles du métabolisme glucidique et le diabète, la promotion et la planification de l'activité physique, un support psychologique, des conseils nutritionnels. Nous avons émis l'hypothèse que la réadaptation cardiaque (RC) peut être une occasion privilégiée de pratiquer le dépistage des troubles du métabolisme glucidique tel qu'il est recommandé.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la faisabilité et l'efficacité du dépistage des troubles du métabolisme glucidique au cours de la RC (1). De plus, nous avons évalué cette adhésion au dépistage par HGPO à partir d'un échantillon représentatif de la population générale française (2).

## 2.2 Matériel et méthodes

### 2.2.1 Sélection de la population

De Mars 2013 à Mai 2015 (1), 343 patients ont été référés dans notre centre de réadaptation cardiaque à la suite d'un SCA. Seuls les patients non diabétiques étaient inclus dans l'étude. Tous les patients inclus ont été admis dans un programme ambulatoire complet de RC incluant 20 séances d'entraînement physique et d'éducation aux risques cardiovasculaires [125]. Au moment de l'intégration au programme de RC, un dosage de l'HbA1c était réalisé chez tous les patients. Les patients pour lesquels l'HbA1c était supérieure ou égale à 6,5% ont été considérés comme atteints de diabète. Comme recommandé, nous avons systématiquement prescrit une HGPO aux patients pour lesquels un diabète n'avait pas été diagnostiqué [63,126].

Au niveau national (2), le dépistage des troubles du métabolisme glucidique à la suite d'une hospitalisation pour IDM a été estimé à partir de l'EGB, échantillon représentatif au 1/97<sup>ème</sup> de la population française, extrait des données du SNIIRAM. Les analyses ont été réalisées pour les années 2013 et 2014, assimilables à la période d'étude. En accord avec l'algorithme de la CNAMTS, l'hospitalisation pour IDM a été identifiée à partir du PMSI issu de l'EGB, par les codes I21, I22 et I23 renseignés en diagnostic principal dans le résumé de sortie standardisé [83].

Les personnes présentant un diabète ont été exclues. Elles ont été identifiées par la présence d'une Affection de Longue Durée pour «diabète de type 1 et diabète de type 2» (ALD 8) avant la survenue de l'IDM, et/ou au moins trois remboursements dans l'année précédant l'IDM d'un « traitement en cas de diabète » classé dans les codes A10 de la classification ATC, et/ou une hospitalisation mentionnant les diagnostics de diabète (E10 à E14) dans l'année précédant la survenue de l'IDM.

### 2.2.2 Dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO, la variable d'intérêt

#### *Au centre de réadaptation cardiaque*

Une HGPO a été prescrite à tous les patients non diabétiques, présentant une HbA1c inférieure à 6,5% au début du programme de RC [63]. Pour s'approcher au mieux d'un contexte de «vraie vie», l'HGPO n'a pas été réalisée dans le centre de RC mais a été prescrite

à chaque patient qui devait la réaliser dans un laboratoire de biologie médicale externe. L'HGPO est habituellement réalisée le matin, après 12 heures de jeûne. Une glycémie est mesurée à jeun, puis 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose. Selon les critères de l'OMS, le diabète est diagnostiqué si la glycémie à jeun est  $\geq$  à 7,0 mmol/L (126mg/dl) ou la glycémie 2 heures après l'ingestion de glucose est  $\geq$  à 11,1 mmol/L (200mg/dl). L'anomalie de la glycémie à jeun se définit par une glycémie à jeun comprise entre 6,1 mmol/L (110mg/dl) et 7,0 mmol/L et l'intolérance au glucose se définit par une glycémie à 2 heures de l'ingestion de glucose comprise entre 7,8 mmol/L (140mg/dl) et 11,1 mmol/L.

#### *Dans la population générale française*

Le dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO a été exploré à partir des données de l'EGB, en utilisant les codes 0412 et 0413 de la version 42 de la table nationale de biologie. Malgré l'absence de recommandation à ce sujet, nous avons exploré la réalisation d'une HbA1c à partir du code 1577 afin d'estimer l'intérêt porté au contrôle glycémique et surtout de vérifier si une autre modalité de dépistage avait été mise en œuvre.

Cette partie de l'étude a été approuvée par l'institut des données en santé (IDS) (numéro d'enregistrement 184, 13 Avril 2016). Un consentement écrit de la part des personnes incluses n'était pas nécessaire.

## **2.3 Résultats**

#### *Adhésion des patients du centre de RC au dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO.*

Parmi les 343 patients admis dans notre centre de CR, 60 avaient un diabète antérieurement connu. Au moment de l'intégration dans le programme de RC, 12 ont été diagnostiqués par l'intermédiaire d'une HbA1c supérieure ou égale à 6,5%.

L'HGPO a donc été prescrite à 271 patients. Seuls 9 d'entre eux ne l'ont pas réalisée. L'HGPO a été réalisée par 262 patients, ce qui représente une très haute observance (97%).

#### *Recours à l'HGPO pour dépistage des troubles du métabolisme glucidique après un IDM dans la population générale française*

En 2013 et 2014, nous avons identifié 1 149 patients hospitalisés pour IDM dans le PMSI issu de l'EGB. Parmi eux, 218 patients atteints de diabète ont été exclus. Le taux estimé de dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO était très faible : seulement

0,54% des 931 patients avaient bénéficié de ce dépistage dans la première année suivant l'hospitalisation pour IDM.

En ce qui concerne l'intérêt porté à l'équilibre glucidique à travers la réalisation d'une HbA1c, 94 personnes ayant été hospitalisé pour IDM en 2013 et 88 personnes ayant été hospitalisé pour IDM en 2014 avaient bénéficié de ce test, soit 19,55%.

*Résultats du dépistage des troubles du métabolisme glucidique après un SCA dans notre centre de RC*

Sur 262 patients ayant réalisé le dépistage des troubles du métabolisme glucidique, les résultats de l'HGPO étaient considérés normaux pour 158 (60,30%) d'entre eux, et anormaux pour 104 (39,69%). Un diabète a été diagnostiqué pour 22 patients (8,39%) et un prédiabète a été retrouvé pour 82 patients (31,30%) dont 25 patients (9,54%) avaient une anomalie de la glycémie à jeun ; 43 patients (16,41%) présentaient une intolérance au glucose et 14 patients (5,34%) présentaient les deux troubles.

Si nous incluons les 12 patients pour lesquels un diabète a été diagnostiqué par l'HbA1c dès l'admission au centre de RC (n=274), 116 patients (42,33%) présentaient des troubles du métabolisme glucidique, dont 34 patients (12,41%) avaient un diabète, 25 (9,12%) des troubles de la glycémie à jeun, 43 (15,69%) une intolérance au glucose et 14 patients (5,11%) présentaient des troubles de la glycémie à jeun et une intolérance au glucose (Figure 3).

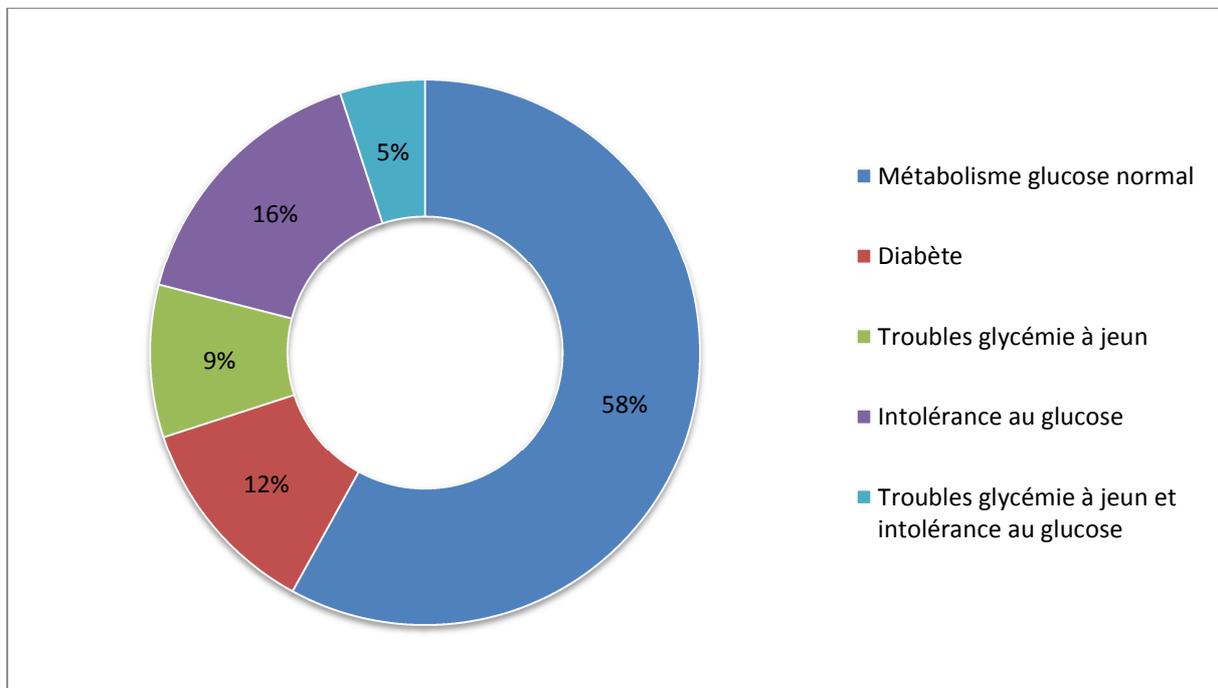


Figure 3 : Troubles du métabolisme glucidique chez 274 patients du centre de réadaptation cardiaque testés par HGPO/HbA1c

Lorsque nous combinons les 274 patients ayant bénéficié du dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO ou HbA1c et les 60 patients ayant un diabète antérieurement connu (n=334), la proportion de patients admis dans notre centre de CR présentant un métabolisme glucidique normal était seulement de 47,30%. Aussi, 17,96% des patients présentaient un diabète antérieurement connu, 10,2% étaient nouvellement diagnostiqués comme diabétiques, 7,5% présentaient une anomalie de la glycémie à jeun, 12,9% une intolérance au glucose et 4,2% ces deux dernières anomalies du métabolisme glucidique (Figure 4).

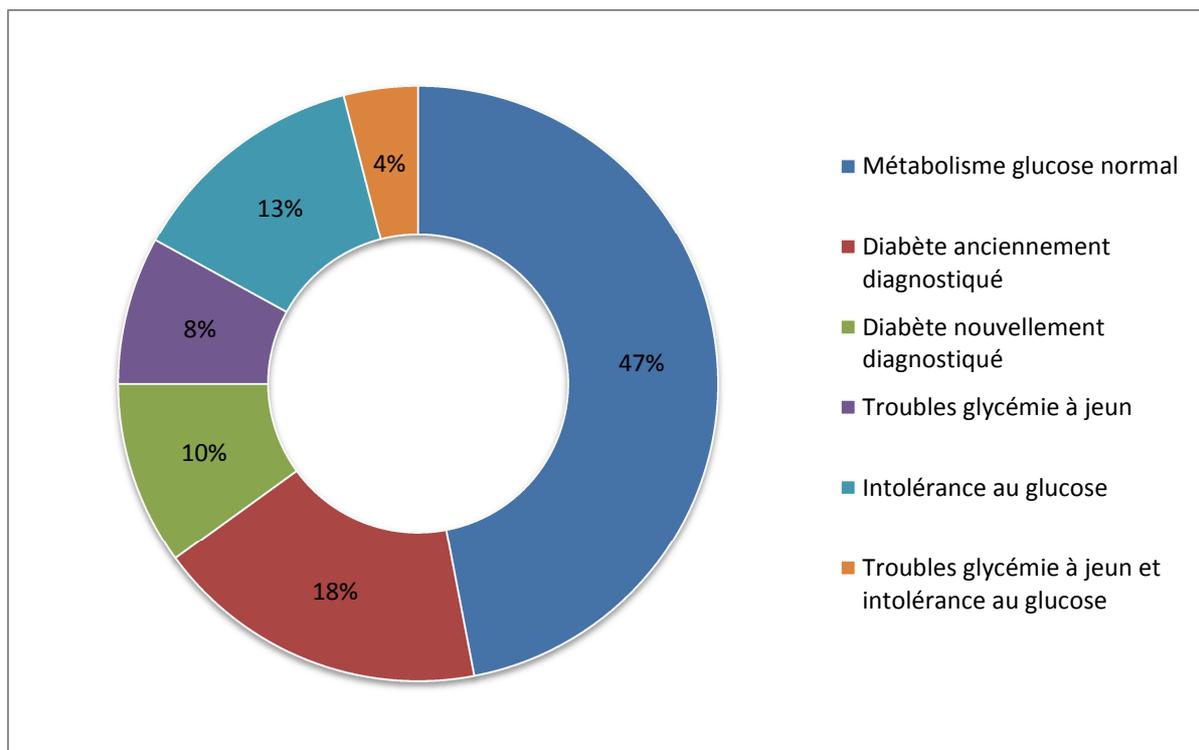


Figure 4 : Troubles du métabolisme glucidique chez 334 patients du centre de réadaptation cardiaque antérieurement connus comme diabétiques ou testés par HGPO/HbA1c

#### *Caractéristiques des patients selon leur profil glucidique*

Nous avons associé dans un même groupe «diabète nouvellement diagnostiqué» les 12 patients pour lesquels le diagnostic reposait sur l'HbA1c à l'admission au centre et les 22 patients pour lesquels il reposait sur l'HGPO car les caractéristiques cliniques, biologiques et cardiovasculaires des patients n'étaient pas différentes. Les caractéristiques de l'ensemble des patients sont présentées dans le tableau 3.

Comparés aux patients au profil glucidique normal, les patients présentant un diabète, antérieurement ou récemment diagnostiqué, étaient plus âgés. L'IMC moyen n'était pas

différent entre les groupes, excepté pour les patients présentant une anomalie de la glycémie à jeun qui avaient des valeurs plus hautes. Les patients présentant une intolérance au glucose ou un diabète quel que soit le moment du diagnostic avaient des taux de triglycérides sériques significativement plus élevés.

Tableau 3: Principales caractéristiques des patients admis dans un centre de réadaptation cardiaque dijonnais après un syndrome coronarien aigu de mars 2013 à Mai 2015

|   | Métabolisme<br>glucose normal | Troubles<br>glycémie à<br>jeun | Intolérance au<br>glucose | Troubles glycémie<br>à jeun et<br>intolérance au<br>glucose | Diabète<br>nouvellement<br>diagnostiqué | Diabète<br>anciennement<br>diagnostiqué |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---|---|---|
|   | n=158                         | n=25                           | n=43                      | n=14  | n=34                                    | n=60                                    |
| Âge (ans)                               | 58 ±11                        | 60 ±9                          | 61 ±10                    | 62 ±11  | 63 ±11*                                 | 63 ±13**                                |
| Genre (M/F)                             | 127/31                        | 22/3                           | 35/8                      | 10/4  | 27/7                                    | 48/12                                   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                | 26,1 ±4,3                     | 29,1 ±5,8                      | 27,4 ±4,3                 | 29,6 ±5,5**   | 27,4 ±5,0                               | 28,2 ±4,9**                             |
| Tabagisme, n(%)                         | 64 (40,5)                     | 12 (48)                        | 17 (39,5)                 | 6 (42,9)  | 15 (44,1)                               | 16 (26,6)                               |
| Hypertension, n(%)                      | 63 (39,9)                     | 9 (37,5)                       | 21 (48,8)                 | 8 (57,1)  | 19 (55,9)                               | 46 (76,6)                               |
| LDL-C (mg/dl)                           | 122 ±42                       | 125 ±49                        | 130 ±50                   | 128 ±44   | 121 ±39                                 | 100 ±51**                               |
| HDL-C (mg/dl)                           | 47 ±13                        | 52 ±17                         | 47 ±15                    | 44 ±9   | 42 ±10*                                 | 43 ±15                                  |
| Triglycérides (mg/dl)                   | 126 ±66                       | 131 ±57                        | 163 ±80**                 | 152 ±56   | 204 ±112***                             | 171 ±145**                              |
| STEMI, n(%)                             | 90 (57,0)                     | 10 (40,0)                      | 30 (69,7)                 | 11 (78,6)   | 17 (50,0)                               | 21 (35,0)                               |
| HGPO, glycémie à jeun (mg/dl)           | 93 ±10                        | 116 ±5***                      | 98 ±6                     | 118 ±10***  | 121 ±25***                              |   |
| HGPO, glycémie après charge (mg/dl)     | 94 ±21                        | 103 ±20                        | 161 ±17***                | 168 ±18***  | 208 ±45***                              |   |
| Fraction éjection ventricule gauche (%) | 56,8 ±10,2                    | 58,1 ±10,3                     | 56,7 ±7,6**               | 54,1 ±11  | 57,2 ±11,7                              | 53,7 ±10,9                              |

STEMI : Elévation du segment ST

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

\* p<0,05

\*\* p<0,01

\*\*\* p<0,001

## 2.4 Discussion

Après un SCA, une HGPO est recommandée pour tout patient non diabétique [63,126]. Notre étude a montré pour la première fois que l'adhésion à la réalisation du dépistage des troubles du métabolisme glucidique est très élevée lorsque celui-ci est prescrit dans le cadre d'un programme de réadaptation cardiaque, ce qui en fait un moment optimal pour programmer la réalisation de ce dépistage.

Dans une étude courant sur 26 mois, nous avons montré que l'HGPO était réalisée par 97% des patients ce qui prouve la forte adhésion. Au cours de la même période, le dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO dans l'année qui suit un IDM était très faible dans la population française (0,54%). Ces résultats laissent entendre que le dépistage des troubles du métabolisme glucidique après un IDM n'est probablement pas une priorité pour les médecins traitant, les cardiologues et/ou les patients. Néanmoins, une étude réalisée en 2011 modère cette interprétation. Dans cette étude, sur l'ensemble du territoire français, la réadaptation cardiaque était réalisée au cours d'une hospitalisation en soins de suite et réadaptation dans près d'un tiers des cas, dans les six mois après un infarctus du myocarde [127]. L'éventualité d'une réalisation de l'HGPO au cours de cette hospitalisation est probable, et ne peut être écartée. La réalisation de dosage de l'HbA1c semble être une alternative utilisée pour dépister le diabète pour une personne sur cinq.

Nos résultats laissent néanmoins entendre que les cardiologues spécialisés dans la RC semblent davantage en mesure de motiver les patients à réaliser l'HGPO en prenant le temps nécessaire pour expliquer et faire prendre conscience de l'importance de ce dépistage. Alors que les cardiologues spécialisés dans la RC sont eux-mêmes très motivés et impliqués dans la prévention cardiovasculaire, que la RC augmente la motivation et l'engagement des patients à modifier leurs habitudes de vie en vue de réduire les risques cardiovasculaires, les centres de RC apparaissent comme l'endroit et le moment idéal pour dépister les troubles du métabolisme glucidique. Nos résultats sont cohérents avec le fait que la RC améliore l'adhésion des patients aux conseils thérapeutiques, qu'ils soient pharmacologiques ou portent sur les modifications de style de vie [128].

Comme nous l'avons envisagé, nous avons trouvé un taux élevé de désordres du métabolisme glucidique chez les patients admis en RC après un SCA (52,7%). Le dépistage systématique a permis de détecter des anomalies du métabolisme glucidique chez 42,3% de ces patients.

Jusqu'à présent, la prévalence des troubles du métabolisme glucidique en RC a été rarement évaluée [129-131]. A notre connaissance, notre étude est la première à évaluer le dépistage des troubles du métabolisme glucidique dans une population homogène de patients référés en RC à la suite d'un SCA. La fréquence élevée des troubles du métabolisme du glucose détectée par un dépistage systématique n'est pas très différente des taux retrouvés dans des études antérieures (compris en 51 et 63%) [129-131].

De plus, le dépistage des troubles du métabolisme glucidique au cours de la RC est totalement en accord avec une approche globale des patients souffrant de troubles coronariens qui sont encouragés à adopter un nouveau style de vie. Les patients qui bénéficient d'un diagnostic d'anomalies du métabolisme glucidique au cours de la RC voient leur capacité d'agir sur leur propre santé renforcée, en profitant précocement de conseils sur les bénéfices de l'activité physique, la gestion du diabète au cours d'une activité physique, la prévention de l'hypoglycémie. Si un contrôle glycémique satisfaisant n'est pas obtenu malgré les modifications de styles de vie chez ces patients, un traitement antidiabétique peut être introduit et une orientation vers un diabétologue/endocrinologue peut être envisagée.

## **2.5 Conclusion**

Nous avons montré que le dépistage des troubles du métabolisme glucidique par HGPO après un SCA au cours de la CR était éminemment réalisable quand son recours dans la population générale post-IDM est beaucoup plus faible. Cette stratégie de dépistage était très efficace puisqu'elle a permis de détecter un diabète ou prédiabète pour presque 40% des patients. Les centres de réadaptation cardiaque semblent être un lieu de soins approprié au dépistage des troubles du métabolisme glucidique en renforçant l'implication des patients à restaurer, maintenir et renforcer leur état de santé.

## Partie 2 : Surveillance du diabète de type 2

# **1. Suivi du diabète au cours de l'année suivant un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire chez des patients diabétiques**

## **1.1 Introduction**

Le poids global de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est en augmentation dans le monde, et le diabète représente la cible principale pour réduire cette tendance [132-134]. Il est effectivement un facteur de risque bien connu des événements cérébrovasculaires ischémiques : présenter un diabète double le risque d'AVC [135-140]. Le diabète est également un facteur pronostique associé à la mortalité [141] et au handicap après un AVC ischémique [142,143], ainsi qu'un facteur de risque de récurrence d'AVC [144-147]. Or, 10 à 20% des patients souffrant d'un Accident Ischémique Transitoire (AIT) ou d'un AVC ischémique présentent un diabète.

Les stratégies en vue d'améliorer les taux de glycémie ont montré leur efficacité à réduire ces risques. Une méta-analyse a démontré qu'un contrôle glycémique approprié réduit de 42% le risque d'AVC chez les personnes présentant un diabète de type 2 [148]. Chaque point perdu pour l'HbA1c est associé à une diminution de 12% du risque d'AVC et de 14% de mortalité toutes causes confondues, d'après l'étude à partir de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study [18]. Un contrôle de la glycémie requiert un traitement adapté et un suivi régulier de l'HbA1c permet de le confirmer. Dans le cadre des soins liés au diabète, un dosage de l'HbA1c est alors recommandé chaque trimestre [38,149]. Or, plusieurs études ont suggéré qu'un écart existe entre les recommandations de suivi de l'équilibre glycémique et leur application dans la pratique courante [150-152]. Par ailleurs, par le poids qu'ils ajoutent sur le patient, les objectifs de soins concernant l'AVC peuvent venir en concurrence des objectifs de soins pour le diabète [153].

L'objectif de notre étude était de déterminer si le suivi de l'HbA1c diffère entre les patients diabétiques qui souffrent d'un AVC ou d'un AIT et ceux qui sont indemnes d'événement cérébrovasculaire en 2011.

## 1.2 Matériels et Méthodes

Cette étude est basée sur une cohorte rétrospective à partir des données du SNIIRAM qui regroupent l'ensemble des consommations de soins ambulatoires et hospitaliers en France.

### 1.2.1 Sélection de la population

A partir des données du SNIIRAM, les patients atteints de diabète ont été identifiés par la présence d'une Affection de Longue Durée pour « diabète de type 1 et diabète de type 2 » (ALD 8), et/ou au moins deux remboursements d'un « médicament utilisé en cas de diabète » de la classe A10 de l'ATC dans l'année, et/ou la présence des codes CIM-10 E10 à E14 dans les résumés de séjour hospitalier.

Pour constituer le groupe « exposés », nous avons considéré tous les patients atteints de diabète ayant présenté un événement cérébrovasculaire au cours de l'année 2011. Ces derniers ont été identifiés à l'occasion d'une hospitalisation mentionnant les codes I61 et I64 pour l'hémorragie intracérébrale (HIC), le code I63 pour l'AVC ischémique et le code G45 pour l'AIT [83]. A propos des patients souffrant d'un AVC ischémique, nous avons également recherché les codes de l'hémiplégie (G81 sauf G81.01) mentionnés dans le même résumé de séjour afin de prendre en compte la sévérité de l'événement.

Le groupe « non exposés » a été constitué à partir de l'EGB, extrait des données du SNIIRAM et constitué au 1/97<sup>ème</sup> des bénéficiaires des principaux régimes d'assurance maladie (régime général, agricole et des travailleurs indépendants). Il comprend tous les patients atteints de diabète n'ayant présenté aucun événement cérébrovasculaire en 2011.

Tous les patients morts dans les six mois après leur inclusion dans l'étude ou ceux ayant présenté un événement cérébrovasculaire dans l'année précédant leur inclusion ont été exclus.

### 1.2.2 Variables

La variable d'intérêt consistait en un suivi acceptable de l'HbA1c défini par la réalisation d'au moins deux dosages de l'HbA1c au cours de l'année suivant l'inclusion. Nous avons également considéré un suivi recommandé défini par au moins quatre dosages de l'HbA1c au cours de l'année suivant l'inclusion.

### *Variables exploratoires*

Pour chaque patient, nous avons exploré l'âge, le genre, l'ancienneté du diabète et la domiciliation en zone urbaine ou rurale. Selon les normes internationales, la zone urbaine correspond aux communes ou ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) qui compte au moins 2 000 habitants.

### **1.2.3 Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives l'ont été en moyenne et écart-type. Les comparaisons statistiques de variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test du Khi 2 de Pearson ou de Fischer exact selon les conditions d'application.

Pour identifier les effets de groupe sur le suivi acceptable ou recommandé, des régressions logistiques ajustées sur l'âge et le genre ont été réalisées. Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés sous forme d'Odds Ratio (OR) et intervalle de confiance à 95%. Les corrélations et interactions entre les variables ont été testées. Nous avons conduit des analyses en sous-groupes si besoin.

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées, après exclusion des patients morts trois mois ou douze mois après leur inclusion dans l'étude. Une différence dans la proportion de patients décédés dans les deux groupes pourrait conduire à un biais différentiel surestimant le suivi insatisfaisant dans le groupe pour lequel la proportion de décès serait supérieure.

L'hospitalisation en soins de suite et réadaptation est fréquente chez les patients ayant présenté un AVC et les examens réalisés en cours de celle-ci échappent aux données du SNIIRAM. La majorité des patients n'est plus hospitalisée après trois mois. Une analyse de sensibilité a donc été réalisée, au cours de la période qui s'étend de trois à douze mois après l'événement cérébrovasculaire afin de limiter un biais de mesure éventuel.

Les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0,05. Le logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc) a été utilisé pour traiter les données.

Cette étude a été approuvée par l'institut des données en santé (IDS) (numéro d'enregistrement 203, 29 Juin 2016). Un consentement écrit de la part des personnes incluses n'était pas nécessaire pour cette étude.

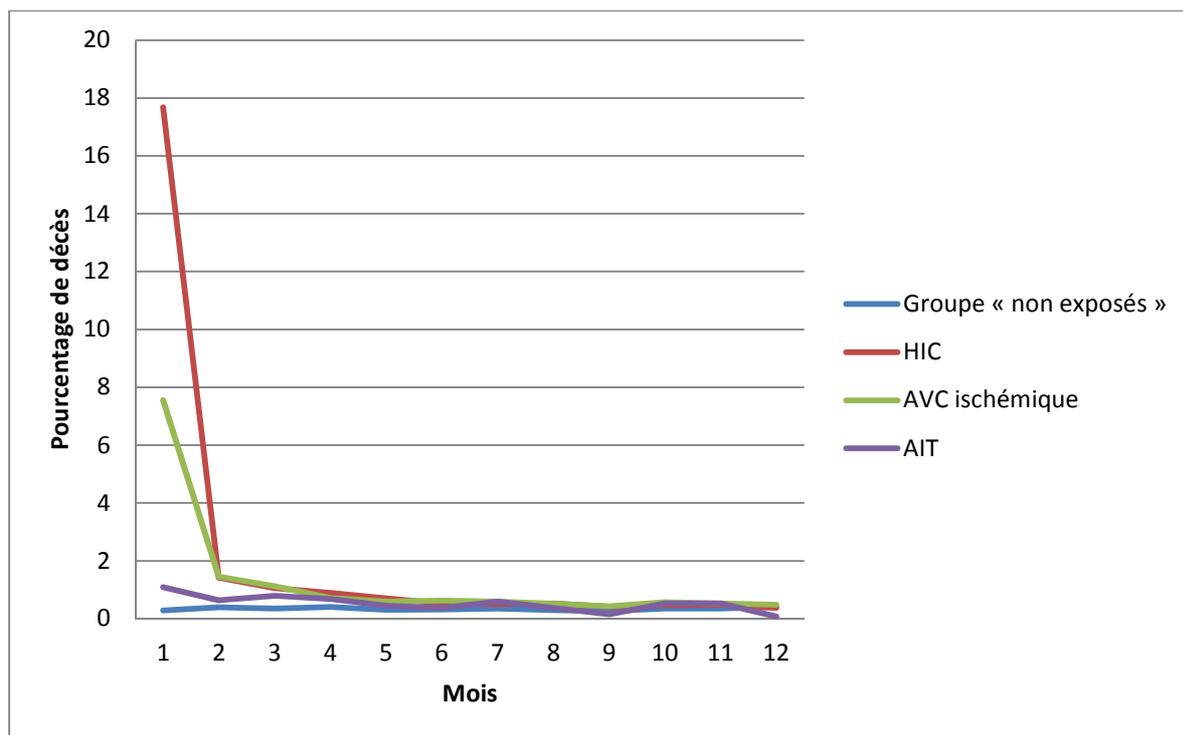
### 1.3 Résultats

#### *Caractéristiques des patients*

Parmi les 21 714 patients du groupe « exposés » (patients atteints de diabète et ayant présenté un événement cérébrovasculaire), 2 881 personnes décédées dans les six mois suivant leur inclusion ont été exclues. Dans le groupe « non exposés » (patients atteints de diabète, sans événement cérébrovasculaire), 512 personnes décédées dans les six mois suivant leur inclusion qui ont été exclues.

Finalement, 18 833 patients du groupe “exposés” et 31 539 patients du groupe “non exposés” ont été inclus dans les analyses.

La proportion de décès est très élevée dans le premier mois après une HIC et un AVC ischémique. Six mois après l'événement cérébrovasculaire, quelle qu'en soit la nature, la proportion des décès est du même ordre et rejoint celle du groupe « non exposés » (figure 5).



HIC : Hémorragie intra-cérébrale, AVC : Accident vasculaire cérébral, AIT : Accident ischémique transitoire

Figure 5 : Distribution des décès par mois dans la première année après inclusion

Les caractéristiques de la population d'étude sont présentées dans le Tableau 4. Les patients ayant présenté un événement cérébrovasculaire étaient plus âgés et vivaient plus souvent en zone urbaine que les patients du groupe « non exposés » qui étaient plus nombreux à avoir une ancienneté du diabète supérieure à 10 ans.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des patients diabétiques ayant ou non présenté un événement cérébrovasculaire en 2011.

|  | Pas d'AVC     | Hémorragie intracérébrale | Accident ischémique transitoire | AVC ischémique |
|--|---------------|---------------------------|---------------------------------|----------------|
|  | n=31 539      | n=3 510                   | n=2 554                         | n=12 769       |
| Âge  |               |                           |                                 |                |
| Moyen ( $\pm$ DS)                          | 67 $\pm$ 14   | 74 $\pm$ 12*              | 74 $\pm$ 11*                    | 74 $\pm$ 11*   |
| $\geq$ 75 ans, n (%)                       | 10 383 (32,9) | 1 906 (54,3)*             | 1 380 (54,0)*                   | 6 989 (54,7)*  |
| Genre masculin                             | 16 848 (53,4) | 1 933 (55,1)              | 1 350 (52,9)                    | 7 124 (55,8)*  |
| Domiciliation en zone urbaine <sup>¥</sup> | 19 297 (73,5) | 2 820 (85,8)*             | 2 032 (84,1)*                   | 10 270 (85,0)* |
| Ancienneté du diabète > 10 ans, n (%)      | 8 058 (25,6)  | 734 (20,9)*               | 560 (21,9)*                     | 2 628 (20,6)*  |

AVC : Accident vasculaire cérébral

<sup>¥</sup> Données manquantes = 13%

\* p<0,01

### *Suivi par HbA1c*

La fréquence des tests d'HbA1c réalisés dans l'année qui suit l'événement cérébrovasculaire est présentée dans le Tableau 5. Trente à 40% des patients présentant une HIC ou un AVC ischémique n'ont bénéficié d'aucun dosage d'HbA1c alors que la proportion descend à 28,2% dans le groupe « non exposés » (p<0.01). Les patients ayant présenté un AIT sont seulement 20,1% à n'avoir bénéficié d'aucun dosage d'HbA1c.

Le suivi acceptable tel que défini dans notre étude (au moins 2 dosages d'HbA1c dans l'année) était plus fréquemment observé dans le groupe des patients « non exposés », comparé à ceux ayant eu une HIC ou un AVC ischémique. En revanche, les patients avec un AIT étaient plus nombreux à avoir un suivi acceptable que les patients du groupe « non exposés ». Bien que globalement faible, le suivi recommandé était plus fréquent chez les patients avec un AVC ischémique ou un AIT et plus faible chez les patients avec une HIC par rapport à celui des patients du groupe « non exposé ».

Tableau 5 : Comparaison de la surveillance par Hb1Ac sur une durée de 1 an, chez des patients diabétiques ayant ou non présenté un événement cérébrovasculaire en 2011

|                                | Pas d'AVC         | Hémorragie intracérébrale | Accident ischémique transitoire | AVC ischémique    |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                | n=31 539<br>n (%) | n=3 510<br>n (%)          | n=2 554<br>n (%)                | n=12 769<br>n (%) |
| Pas d'HbA1c                    | 8 891 (28,2)      | 1 484 (42,3)*             | 514 (20,1)*                     | 4 070 (31,9)*     |
| Suivi acceptable <sup>¥</sup>  | 17 810 (56,5)     | 1 552 (44,2)*             | 1 618 (63,3)*                   | 6 837 (53,5)*     |
| Suivi recommandé <sup>¥¥</sup> | 5 588 (17,7)      | 535 (15,2)*               | 576 (22,5)*                     | 2 536 (19,9)*     |

<sup>¥</sup> Au moins 2 dosages d'HbA1c par an

<sup>¥¥</sup> Au moins 4 dosages d'HbA1c par an

\* p<0,01

Le tableau 6 présente la surveillance du diabète par dosage de l'HbA1c sur une durée allant de 3 à 12 mois après l'événement index.

Tableau 6 : Comparaison de la surveillance par Hb1Ac sur une durée de 9 mois, chez des patients diabétiques ayant ou non présenté un événement cérébrovasculaire en 2011

|                                | Pas d'AVC         | Hémorragie intracérébrale | Accident ischémique transitoire | AVC ischémique    |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                | n=31 539<br>n (%) | n=3 510<br>n (%)          | n=2 554<br>n (%)                | n=12 769<br>n (%) |
| Pas d'HbA1c                    | 10 253 (32,5)     | 1 607 (45,8)*             | 613 (24,0)*                     | 4 548 (35,6)*     |
| Suivi acceptable <sup>¥</sup>  | 14 433 (45,8)     | 1 318 (37,6)*             | 1 355 (53,1)*                   | 5 799 (45,4)      |
| Suivi recommandé <sup>¥¥</sup> | 6 559 (20,8)      | 689 (19,6)                | 713 (27,9)*                     | 3 098 (24,3)*     |

<sup>¥</sup> Au moins 2 dosages d'HbA1c sur 9 mois

<sup>¥¥</sup> Au moins 3 dosages d'HbA1c sur 9 mois

\* p<0,01

Pour ce qui est de l'absence de surveillance par HbA1c, bien que les proportions diffèrent légèrement, les résultats sont similaires à ceux d'un suivi sur un an. Après un AIT, les patients étaient significativement moins nombreux à n'avoir aucune surveillance du diabète (24.0% versus 32,5% pour les patients sans AVC).

Le suivi acceptable était significativement plus élevé pour les patients ayant eu un AIT que pour les patients indemnes d'un événement cérébrovasculaire. Il n'était pas différent entre ces derniers et les patients ayant présenté un AVC ischémique, et la proportion de patients ayant

bénéficié de ce suivi acceptable était significativement moins élevée chez ceux ayant eu une HIC.

#### *Associations entre un événement cérébrovasculaire et le suivi par HbA1c*

Selon les analyses par régression logistique (Tableau 7), l'HIC était associée à une réalisation plus faible d'un suivi acceptable (OR=0,66 IC<sub>95%</sub> [0,62-0,71]) comme d'un suivi recommandé (OR=0,84 IC<sub>95%</sub> [0,76-0,92]), indépendamment de l'âge.

A contrario, le modèle incluant uniquement les patients ayant présenté un AIT montre que la réalisation du suivi acceptable (OR=1,45 IC<sub>95%</sub> [1,33-1,58]) comme recommandé (OR=1,35 IC<sub>95%</sub> [1,23-1,49]) est significativement plus élevée chez les patients du groupe « exposés » que chez les patients du groupe « non exposés », quel que soit l'âge.

Pour ces deux événements cérébrovasculaires, les suivis acceptables ou recommandés sont réduits chez les hommes comparés aux femmes.

Concernant les patients ayant présenté un AVC ischémique, une interaction entre l'âge et le groupe a été retrouvée et les résultats varient donc selon l'âge. Chez les patients de moins de 75 ans, la réalisation du suivi acceptable (OR=1,06 IC<sub>95%</sub> [1,01-1,13]) et recommandé (OR=1,30 IC<sub>95%</sub> [1,21-1,40]) était significativement plus importante dans le groupe des patients « exposés » que dans le groupe des patients « non exposés ». Pour ceux de 75 ans et plus, la réalisation du suivi acceptable était significativement plus faible dans le groupe des patients « exposés » que dans celui des patients « non exposés » (OR=0,70 IC<sub>95%</sub> [0,67-0,74]), sans différence entre le groupe « exposés » et le groupe « non exposés » pour le suivi recommandé (OR=1,03 IC<sub>95%</sub> [0,97-1,11]).

Pour ces deux événements cérébrovasculaires, les suivis acceptables ou recommandés sont réduits chez les hommes.

En limitant l'analyse à la période allant de 3 mois à 12 mois après l'événement cérébrovasculaire, une interaction entre l'âge et le groupe a été retrouvée pour les groupes HIC et AVC ischémique (tableau 8). Si l'effet de l'événement cérébrovasculaire sur le suivi recommandé ou acceptable n'était parfois pas retrouvé, les résultats allaient dans le même sens. Une HIC avant 75 ans était associée à une réalisation moindre du suivi acceptable, sans effet sur le suivi recommandé. A partir de 75 ans, elle était associée à un suivi acceptable et recommandé plus faibles. Le sens de l'association entre suivi acceptable ou suivi recommandé et AIT n'était pas modifié. Les résultats en ce qui concerne l'AVC ischémique étaient du même ordre que pour le suivi sur l'année s'étendant de l'évènement à un an.

Tableau 7 : Association entre la survenue d'un événement cérébrovasculaire et la réalisation d'HbA1c sur une période d'un an, pour la surveillance du contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète.

|  | Suivi acceptable<br>(au moins 2 HbA1c par an) | Suivi recommandé<br>(au moins 4 HbA1c par an) |
|--|---|---|
|  | OR [IC 95%]                                   | OR [IC 95%]                                   |
| <b>Hémorragie intracérébrale</b><br>(ref=pas d'AVC)    | 0,66 [0,62-0,71]                              | 0,84 [0,75-0,92]                              |
| Âge (< 75 vs ≥75 ans)                                  | 1,49 [1,43-1,56]                              | 1,04 [0,98-1,10]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                            | 0,92 [0,88-0,96]                              | 0,93 [0,88-0,98]                              |
| <b>Accident ischémique transitoire</b> (ref=pas d'AVC) | 1,45 [1,33-1,58]                              | 1,35 [1,23-1,49]                              |
| Âge (< 75 vs ≥75 ans)                                  | 1,46 [1,40-1,53]                              | 1,02 [0,96-1,08]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                            | 0,91 [0,87-0,95]                              | 0,93 [0,88-0,99]                              |
| <b>AVC ischémique &lt; 75 ans</b><br>(ref=pas d'AVC)   | 1,06 [1,01-1,13]                              | 1,30 [1,21-1,40]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                            | 0,92 [0,88-0,97]                              | 0,95 [0,89-1,01]                              |
| <b>AVC ischémique ≥75 ans</b><br>(ref=pas d'AVC)       | 0,70 [0,67-0,74]                              | 1,03 [0,97-1,11]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                            | 0,99 [0,96-1,04]                              | 0,95 [0,90-0,99]                              |

AVC : Accident vasculaire cérébral

OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance

Tableau 8 : Association entre la survenue d'un événement cérébrovasculaire et la réalisation d'HbA1c sur une période de 9 mois, pour la surveillance du contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète.

|  | Suivi acceptable<br>(au moins 2 HbA1c par an) | Suivi recommandé<br>(au moins 3 HbA1c par an) |
|--|---|---|
|  | OR [IC 95%]                                   | OR [IC 95%]                                   |
| <b>Hémorragie intracérébrale &lt; 75 ans</b> (ref=pas d'AVC) | 0,86 [0,78-0,96]                              | 1,08 [0,95-1,22]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                  | 0,92 [0,88-0,97]                              | 0,97 [0,91-1,03]                              |
| <b>Hémorragie intracérébrale ≥75 ans</b> (ref=pas d'AVC)     | 0,66 [0,60-0,74]                              | 0,83 [0,73-0,94]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                  | 0,95 [0,88-1,02]                              | 0,98 [0,89-1,07]                              |
| <b>Accident ischémique transitoire</b> (ref=pas d'AVC)       | 1,41 [1,33-1,58]                              | 1,35 [1,23-1,49]                              |
| Âge (< 75 vs ≥75 ans)  | 1,29 [1,23-1,35]                              | 1,07 [1,01-1,13]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                  | 0,93 [0,89-0,97]                              | 0,97 [0,92-1,02]                              |
| <b>AVC ischémique &lt; 75 ans</b> (ref=pas d'AVC)            | 1,17 [1,11-1,24]                              | 1,42 [1,33-1,52]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                  | 0,94 [0,90-0,99]                              | 0,99 [0,93-1,04]                              |
| <b>AVC ischémique ≥75 ans</b> (ref=pas d'AVC)                | 0,94 [0,89-0,99]                              | 1,09 [1,01-1,17]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                  | 1,03 [0,97-1,10]                              | 0,95 [0,90-0,99]                              |

AVC : Accident vasculaire cérébral

OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance

Sachant qu'il est impossible de savoir si le suivi aurait été réalisé pour les patients décédés et que le taux de décès est évidemment supérieur dans le groupe « exposés » au cours des premiers mois faisant suite à l'événement cérébrovasculaire, nous avons réalisé des analyses de sensibilité après exclusion des patients décédés dans les trois mois et les douze mois après l'inclusion dans l'étude (données non présentées) pour vérifier la robustesse des résultats selon la période d'exclusion. Les résultats étaient, là aussi, similaires.

Des analyses ont été spécifiquement réalisées pour les patients ayant présenté un AVC ischémique qui ont été séparés en deux groupes selon la présence ou non d'une hémiparésie considérée comme un marqueur de sévérité. Parmi les 12 769 patients ayant présenté un AVC ischémique, 3 672 (28,8%) avaient présenté une hémiparésie. Les résultats des analyses par

régression logistique sont disponibles dans le tableau 9. Chez les patients ayant présenté un AVC ischémique avec hémiparésie, l'événement est associé à un moindre suivi acceptable (OR=0,67 IC<sub>95%</sub> [0,63-0,72]) et un moindre suivi recommandé (OR=0,86 IC<sub>95%</sub> [0,78-0,94]), quel que soit l'âge. En revanche, chez les patients ayant présenté un AVC ischémique sans hémiparésie, le suivi recommandé était plus souvent réalisé pour l'ensemble des patients (OR=1,30 IC<sub>95%</sub> [1,23-1,38]), pour les patients de moins de 75 ans (OR=1,45 IC<sub>95%</sub> [1,34-1,57]), et pour les patients de plus de 75 ans (OR=1,15 IC<sub>95%</sub> [1,06-1,25]). Considérant le suivi acceptable, sa réalisation était améliorée chez les patients du groupe « exposés » versus les patients du groupe « non exposé » de moins de 75 ans (OR=1,22 IC<sub>95%</sub> [1,14-1,31]), mais non modifiée pour les plus de 75 ans (OR=1,05 IC<sub>95%</sub> [0,98-1,12]).

Tableau 9 : Association entre la survenue d'un AVC ischémique avec ou sans hémiparésie et la surveillance par HbA1c sur une année, chez les patients atteints de diabète.

|   | Suivi acceptable<br>(au moins 2 HbA1c par an) | Suivi recommandé<br>(au moins 4 HbA1c par an) |
|---|---|---|
|   | OR [IC 95%]                                   | OR [IC 95%]                                   |
| <b>AVC ischémique avec hémiparésie</b><br>(ref=pas d'AVC)             | 0,67 [0,63-0,72]                              | 0,86 [0,78-0,94]                              |
| Âge < 75 vs ≥75 ans   | 1,50 [1,43-1,57]                              | 1,02 [0,97-1,09]                              |
| Genre (masculin vs féminin)   | 0,93 [0,89-0,97]                              | 0,94 [0,89-0,99]                              |
| <b>AVC ischémique sans hémiparésie, &lt;75 ans</b><br>(ref=pas d'AVC) | 1,22 [1,14-1,31]                              | 1,45 [1,34-1,57]                              |
| Genre (masculin vs féminin)   | 0,92 [0,87-0,96]                              | 0,95 [0,89-0,99]                              |
| <b>AVC ischémique sans hémiparésie, ≥75 ans</b><br>(ref=pas d'AVC)    | 1,05 [0,98-1,12]                              | 1,15 [1,06-1,25]                              |
| Genre (masculin vs féminin)   | 1,01 [0,95-1,08]                              | 0,93 [0,86-0,99]                              |

AVC : Accident vasculaire cérébral

OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance

Pour le suivi entre 3 et 12 mois après l'événement cérébrovasculaire, les mêmes analyses ont été réalisées.

Chez les patients de moins de 75 ans ayant présenté un AVC ischémique avec hémiparésie, une réalisation plus importante du suivi recommandé a été observée (OR=1,24 IC<sub>95%</sub> [1,10-1,40]). En revanche, chez les patients de plus de 75 ans ayant présenté un AVC ischémique avec

hémiplégie, l'événement était associé à un moindre suivi recommandé (OR=0,82 IC<sub>95%</sub> [0,72-0,93]) et acceptable (OR=0,66 IC<sub>95%</sub> [0,59-0,73]). Chez les patients exposés à un AVC ischémique sans hémiplégie, l'événement augmentait le suivi acceptable (OR=1,19 IC<sub>95%</sub> [1,13-1,25]) comme le suivi recommandé (OR=1,35 IC<sub>95%</sub> [1,28-1,43]), quel que soit l'âge.

Tableau 10 : Association entre la survenue d'un AVC ischémique avec ou sans hémiplégie et la surveillance par HbA1c sur 9 mois, chez des patients atteints de diabète.

|   | Suivi acceptable<br>(au moins 2 HbA1c par an) | Suivi recommandé<br>(au moins 4 HbA1c par an) |
|---|---|---|
|   | OR [IC 95%]                                   | OR [IC 95%]                                   |
| <b>AVC ischémique avec hémiplégie</b><br><75 ans (ref=pas d'AVC)  | 0,92 [0,83-1,01]                              | 1,24 [1,10-1,40]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                       | 0,93 [0,88-0,98]                              | 0,98 [0,92-1,04]                              |
| <b>AVC ischémique avec hémiplégie,</b><br>≥75 ans (ref=pas d'AVC) | 0,66 [0,59-0,73]                              | 0,82 [0,72-0,93]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                       | 0,97 [0,91-1,05]                              | 1,00 [0,91-1,09]                              |
| <b>AVC ischémique sans hémiplégie</b><br>(ref=pas d'AVC)          | 1,19 [1,13-1,25]                              | 1,35 [1,28-1,43]                              |
| Âge < 75 and vs ≥75 ans   | 1,33 [1,28-1,39]                              | 1,11 [1,06-1,17]                              |
| Genre (masculin vs féminin)                                       | 0,96 [0,92-0,99]                              | 0,98 [0,94-1,03]                              |

AVC : Accident vasculaire cérébral

OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance

## 1.4 Discussion

Notre étude a montré que la fréquence de réalisation du suivi du diabète par HbA1c dans l'année suivant la survenue d'un événement cérébrovasculaire varie selon la nature de l'événement. Comparé aux patients indemnes d'un événement cérébrovasculaire, la survenue d'une HIC est associée à une réalisation plus faible du suivi alors qu'elle est meilleure en cas de survenue d'un AIT. Considérant la survenue d'un AVC ischémique, comparé aux patients non exposés, le suivi par HbA1c est meilleur pour les patients ne présentant pas d'hémiplégie et moins bon pour les patients présentant une hémiplégie.

Globalement, la réalisation du suivi par HbA1c est faible chez les patients diabétiques. En effet, moins d'un patient sur cinq bénéficie d'au moins quatre tests d'HbA1c dans l'année (suivi recommandé). Environ 29% des patients n'ont aucun test d'HbA1c, cette proportion atteint 42% pour ceux ayant présenté une HIC ou un AVC ischémique. Ce résultat est regrettable alors que l'HbA1c est réalisée non seulement pour évaluer l'efficacité du traitement antidiabétique mais aussi pour éviter un surtraitement et ses risques d'hypoglycémie, notamment chez les patients ayant un antécédent de maladies cérébrovasculaires pour lesquels ces complications augmentent le risque de décès [154-156].

Bien que les recommandations et les objectifs de soins concernant les taux d'HbA1c soient similaires après un AIT ou un AVC ischémique, nos résultats mettent en évidence une différence de suivi entre ces deux groupes. Les patients, de tout âge, ayant présenté un AIT bénéficiaient plus volontiers d'un suivi acceptable comme d'un suivi recommandé par rapport aux patients sans événement cérébrovasculaire. En revanche, chez les patients ayant présenté un AVC ischémique, un meilleur suivi était observé chez les moins de 75 ans par rapport aux patients de 75 ans et plus. Le suivi acceptable était plus faible et le suivi recommandé similaire en comparaison des patients diabétiques indemnes d'un événement cérébrovasculaire.

Pour expliquer ce résultat, nous pouvons émettre l'hypothèse que les patients plus âgés présenteraient des comorbidités qui viendraient interférer dans l'attention portée aux soins du diabète. Cette hypothèse se confirme quelque peu puisque l'on retrouve une interaction avec l'âge pour l'HIC quand le suivi s'étend de trois mois après l'événement cérébrovasculaire à un an. Nous convenons que d'autres facteurs peuvent rendre compte de nos constatations, comme la sévérité de l'événement cérébrovasculaire.

Utilisant l'hémiplégie comme marqueur de sévérité, nous avons observé que le suivi, acceptable comme recommandé par HbA1c était plus faible chez les patients présentant un AVC ischémique avec hémiplégie, d'autant plus chez les patients de 75 ans ou plus.

Ce résultat est similaire à celui observé pour l'HIC qui est couramment associée à un handicap sévère. Au contraire, la survenue d'un AVC ischémique sans hémiplégie induit un meilleur suivi par HbA1c qu'en cas de diabète sans événement cérébrovasculaire, d'autant plus que les patients ont moins de 75 ans. La réalisation plus fréquente de ce suivi est similaire à celle observée pour les patients ayant présenté un AIT qui n'ont, par définition, pas de handicap résiduel après celui-ci. Nos résultats suggèrent qu'en plus de l'âge, la sévérité

d'un événement cérébrovasculaire et ses conséquences en termes de handicap a un impact négatif sur la qualité du suivi de l'HbA1c.

Au-delà de l'âge qui est un facteur important, ces résultats suggèrent que l'AIT et l'AVC ischémique de sévérité modérée chez des patients diabétiques agissent comme une mise en garde et encouragent les médecins et les patients à intensifier le suivi de l'HbA1c afin de diminuer le risque de récurrence. Au contraire, en cas d'HIC ou d'AVC ischémique plus sévère, le suivi de l'HbA1c est moins fréquent, suggérant qu'un handicap résiduel vient interférer négativement sur l'attention que les médecins ou les patients portent à l'obtention d'un bon équilibre glycémique.

Peu d'études se sont intéressées à la qualité du suivi des patients diabétiques après un événement cérébrovasculaire, et la comparaison de nos résultats avec des études antérieures est assez délicate du fait des différences méthodologiques, telles que la définition des cas, la population d'étude ou les variables mesurées.

De ce fait, dans une première étude, les auteurs concluent à l'absence d'impact de la survenue d'événements cérébrovasculaires sur la qualité du suivi. Cependant, l'AIT et l'AVC ischémique n'étaient pas distingués, les critères de jugement étaient basés sur la réalisation d'au moins deux tests d'HbA1c, et les patients de plus de 75 ans étaient exclus des analyses [157]. Une autre étude a également échoué à démontrer une amélioration du suivi par HbA1c mais les patients présentant un AIT n'étaient pas inclus et les patients décédés au-delà de la première année avaient été exclus [158].

#### *Forces et limites de l'étude*

Notre étude présente plusieurs forces. Les analyses sont basées sur une base de données nationale qui possède une bonne valeur prédictive positive pour identifier les AIT (89.5%), les AVC ischémiques (96.3%), et les HIC (89.4%) [159]. De plus, les patients diabétiques indemnes d'un événement cérébrovasculaire ont été sélectionnés à partir de l'EGB, représentatif de la population française, qui permet d'obtenir des données quasi exhaustives de la consommation de soins en France.

Cependant, notre étude présente certaines limites. Les données sur le handicap fonctionnel post-AVC ne sont pas disponibles, c'est pourquoi nous avons utilisé l'hémiplégie comme un marqueur clinique de sévérité de l'événement cérébrovasculaire du fait de sa forte association avec les conséquences post-AVC en termes de handicap résiduel.

Une information fiable du poids des comorbidités n'était pas disponible pour l'ensemble des patients. Cette information est enregistrée pour les patients hospitalisés mais l'était rarement pour les patients qui n'avaient pas présenté d'événement cérébrovasculaire. Il n'était alors pas possible d'évaluer comment ces comorbidités peuvent affecter la qualité du suivi étudié. Finalement, comme suspecté, du fait de la survenue de l'événement cérébrovasculaire lui-même, il y avait plus de décès dans le groupe des patients exposés que dans celui des patients non exposés. Il était donc impossible de savoir si le suivi acceptable aurait été respecté pour les personnes décédées prématurément, nous avons exclu tous les patients décédés dans un délai de six mois après l'inclusion et réalisé des analyses de sensibilité en faisant varier ce délai à 3 et 12 mois après inclusion.

## **1.5 Conclusion**

La surveillance par dosage de l'HbA1c chez les patients atteints de diabète varie selon l'âge et la nature de l'événement cérébrovasculaire auquel ils sont confrontés. Le suivi acceptable, comme le suivi recommandé, sont plus fréquents chez les patients ayant présenté un AIT ou un AVC ischémique sans hémiplégie ou pour les moins de 75 ans. Chez des patients présentant un événement cérébrovasculaire, des efforts sont nécessaires pour augmenter la surveillance du diabète et ainsi prévenir les récurrences.

## Partie 3: Évaluation du risque de complications du diabète

# 1. Précocité des événements cardiovasculaires chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel (Annexe 3)

## 1.1 Introduction

Selon l’OMS, les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont responsables de 17,7 millions de décès par an, soit 30% de la mortalité féminine [160]. Identifier des marqueurs, facteurs de risque ou facteurs prédictifs précoces des MCV est devenu un enjeu majeur pour la santé des femmes.

La grossesse est un événement de santé personnel, familial fréquent. Depuis quelques années, la grossesse est considérée comme une période de « stress-test ». Par les modifications physiologiques qu’elle induit, elle peut être le précurseur de pathologies qui se développeront plus tard dans la vie. Le Diabète Gestationnel (DG) est une des complications fréquentes de la grossesse qui laisse entrevoir certaines difficultés de l’organisme à compenser les modifications physiologiques comme la résistance à l’insuline de la grossesse [161]. En France, sa prévalence est estimée à 8.0% en 2012 par l’Institut de Veille Sanitaire (InVS) [162]. A l’issue de la grossesse, la grande majorité des femmes retrouve un équilibre glycémique normal mais environ 50% présentent un diabète de type 2 (DT2) à 10 ans de la grossesse marquée par un DG [38]. Une des principales complications du DT2 est la maladie cardiovasculaire [163] dont le risque est quatre à six fois plus élevé chez les femmes présentant un diabète [42]. Le risque de maladie coronarienne est potentialisé, entre autres, par l’obésité, la contraception orale, les pathologies hypertensives de la grossesse [42,164-168].

Un antécédent de DG augmente le risque de MCV, principalement lié à la survenue d’un DT2 [168-170]. Une seule étude a conclu à l’association entre le DG et le risque de MCV avant la survenue d’un DT2, chez des femmes ayant un parent au premier degré atteint de DT2 [171]. L’effet du DG indépendamment du DT2 reste donc incertain [172,173]. Plusieurs études ont montré que les femmes ayant un antécédent personnel de DG présentent une athérosclérose subclinique [174], une élévation des marqueurs de dysfonctionnement endothélial [175,176], une augmentation du risque de dysfonctionnement cardiaque [177,178-180] ou une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique très tôt après la grossesse [44,181]. Ces données suggèrent qu’un certain nombre de femmes jeunes présentant un antécédent de DG sont susceptibles de développer des pathologies cardio-métaboliques et de présenter un risque précocement augmenté de MCV.

L'objectif de l'étude était de déterminer le risque de survenue d'une hospitalisation pour MCV dans les sept ans après une grossesse marquée par un DG.

## **1.2 Matériel et méthodes**

Le principe de cette étude de cohorte retrospective en population était d'examiner les données hospitalières d'accouchement de 2007 et 2008, et de MCV jusqu'en 2013.

Les données hospitalières sont la source d'importantes données épidémiologiques et permettent de constituer des cohortes suffisamment grandes pour détecter des événements rares.

### **1.2.1 Sélection de la population**

A partir de la base nationale du PMSI, les femmes ayant accouché en 2007 et 2008 ont été identifiées par les codes Z37, considérés comme les plus fiables et exhaustifs par l'ATIH [182]. Au cas où plus d'un résumé de séjour mentionnant un code Z37 était retrouvé en 2007 et 2008 pour une même femme, les différents séjours hospitaliers ont été étudiés un à un et pris en compte comme deux accouchements distincts si une période d'au moins 150 jours les séparait. Deux groupes ont ensuite été constitués : celui des femmes ayant présenté un DG et celui des femmes sans DG. Le DG a été identifié à partir du code O24.4 de la CIM-10 correspondant au « diabète sucré survenant au cours de la grossesse », mentionné en diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé (DAS). Si plusieurs résumés de séjour mentionnaient un code Z37 en 2007 et 2008, les femmes pour lesquelles le code O24.4 était retrouvé dans au moins un résumé de sortie standardisé (DP ou DAS), étaient incluses dans le groupe DG. Les femmes étaient incluses dans le groupe indemne de DG si aucun code O24.4 n'était mentionné (en DP ou DAS) dans un résumé de séjour entre l'accouchement et 2013. Les femmes ayant un diabète antérieur à la grossesse de 2007 ou 2008 ont été exclues à partir des codes de diabète (E10 à E14) mentionnés dans les résumés de sortie standardisés.

### 1.2.2 Variables

La variable d'intérêt correspond aux MCV qui, dans l'étude, incluent l'angine de poitrine (code I20), l'infarctus du myocarde (codes I21-I22-I23) [183], l'accident vasculaire cérébral ischémique ou sans précision (codes I63, I64), l'accident ischémique transitoire (AIT) et les syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires (codes G46, G45 excepté G45.4) [159,184] codés en DP ou DAS, ainsi que le pontage aorto-coronarien, l'angioplastie coronaire, endartériectomie carotidienne, la fibrinolyse codés selon la CCAM.

En analysant les AVC ischémiques séparément (I63, I64), nous avons considérés seuls les AVC ischémiques dus à une cardio-embolie, un athérome ou une dissection des grandes artères telles que la carotide, les artères vertébrales ou basilaires, la microangiopathie (appelée AVC lacunaire) induite par l'hypertension, le diabète, le tabagisme, et l'AVC ischémique indéterminé. Ces événements cardiovasculaires et ces mesures thérapeutiques, codés au cours d'une hospitalisation se déroulant de l'accouchement jusqu'en 2013, ont été collectés pour chaque femme.

Les variables exploratoires suivantes ont été étudiées du premier accouchement à 2013 : l'âge maternel défini comme l'âge de la mère au moment de l'accouchement (<20, 20–29, 30–39 and  $\geq 40$  ans), les pathologies hypertensives de la grossesse (codes CIM-10 O10 à O16), l'obésité définie par un indice de masse corporel supérieur ou égal à  $30\text{kg/m}^2$  (code E66) et le diabète ultérieur (codes E10 à E14). Ces trois dernières variables ont été prises en compte lorsque les codes correspondants étaient retrouvés en diagnostic principal ou associé. Les femmes dont l'âge indiqué était inférieur à 12 ans et supérieur à 51 ans ont été exclues de l'étude, considérant que l'enregistrement de l'âge était probablement erroné. Les inclure aurait pu entraîner une erreur dans le calcul de l'âge au premier événement cardiovasculaire.

### 1.2.3 Analyses statistiques

Les caractéristiques individuelles ont été présentées sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives. Leurs comparaisons ont été effectuées à partir du test du Chi<sup>2</sup> de Pearson. Le groupe de femmes n'ayant jamais présenté de DG entre 2007 et 2013 a été considéré comme le groupe de référence.

Les analyses par régression logistique ont été effectuées dans le but d'évaluer l'association entre un antécédent de DG et la survenue d'événements cardiovasculaires. Le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé du fait de l'étude en population.

Les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0,05. Le logiciel SAS 9.3 a été utilisé pour l'ensemble des analyses.

L'étude a été approuvée par la CNIL (numéro d'enregistrement 1576793). Les données nationales du PMSI sont transmises par l'ATIH (numéro 2015-111111-47-33).

### 1.3 Résultats

La base française du PMSI avait enregistré 1 518 990 accouchements en 2007 et 2008. Parmi ceux-ci, 62 958 femmes avaient présenté un DG (prévalence de 4,14 %) et 3 603 avaient un diabète antérieur. Les caractéristiques des femmes sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques individuelles des femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel en 2007-2008, en France.

|   | Diabète gestationnel |       | Sans diabète gestationnel |       | p        |
|---|----------------------|-------|---------------------------|-------|----------|
|   | 2007-2008            |       | 2007-2008                 |       |          |
|   | n=62 958             |       | n=1 452 339               |       |          |
|   | n                    | %     | n                         | %     |          |
| Âge   |                      |       |                           |       | < 0,0001 |
| < 20 ans                                    | 520                  | 0,83  | 42 313                    | 2,91  |          |
| 20-29                                       | 21 471               | 34,10 | 706 688                   | 48,66 |          |
| 30-39                                       | 35 922               | 57,06 | 656 693                   | 45,21 |          |
| ≥ 40 ans                                    | 5 045                | 8,01  | 46 735                    | 3,22  |          |
| IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>                   | 8 122                | 12,90 | 560142                    | 3,87  | < 0,0001 |
| Diabète ultérieur                           | 1 266                | 2,01  | 1 674                     | 0,12  | < 0,0001 |
| Maladies hypertensives pendant la grossesse | 4 834                | 7,68  | 42 012                    | 2,89  | < 0,0001 |

Les femmes ayant présenté un DG étaient plus âgées (31,8 vs 29,4ans), plus nombreuses à présenter un IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> (12,90% vs 3,87 %), des pathologies hypertensives pendant la grossesse (7,68% vs 2,89 %) et un diabète ultérieur (2,01% vs 0,12%).

Parmi les 62 958 femmes ayant présenté un DG, 229 événements cardiovasculaires ont été identifiés (angine de poitrine, infarctus du myocarde, AVC ischémique, AIT et syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires). Trois mille quatre cent événements cardiovasculaires ont été retrouvés pour les 1 452 429 femmes sans DG, ni diabète antérieur. Les événements cardio-vasculaires sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Survenue d'événements cardio-vasculaires chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel en 2007-2008, en France.

|  | Diabète gestationnel<br>2007-2008 |      | Sans diabète gestationnel<br>2007-2008 |      | p        |
|--|-----------------------------------|------|--|------|----------|
|  | n=62 958                          |      | n= 1 452 339                           |      |          |
|  | n                                 | %    | n                                      | %    |          |
| Angine de poitrine                             | 64                                | 0,10 | 570                                    | 0,04 | < 0,0001 |
| Infarctus du myocarde                          |                                   |      |  |      |          |
| Infarctus aigu du myocarde                     | 26                                | 0,04 | 257                                    | 0,02 | < 0,0001 |
| Infarctus du myocarde à répétition             | 0                                 | 0    | 2                                      | 0    | 1        |
| Complications récentes d'infarctus du myocarde | 0                                 | 0    | 0                                      | 0    | 1        |
| AVC*   |                                   |      |  |      |          |
| AVC* ischémique                                | 71                                | 0,11 | 1 181                                  | 0,09 | <0,05    |
| Syndromes vasculaires cérébraux                | 9                                 | 0,01 | 160                                    | 0,01 | 0,34     |
| Accident ischémique transitoire                | 59                                | 0,09 | 1 219                                  | 0,08 | 0,06     |
| Pathologies hypertensives                      | 1 566                             | 2,49 | 10 586                                 | 0,73 | < 0,0001 |
| Mesures thérapeutiques**                       | 32                                | 0,05 | 236                                    | 0,02 | < 0,0001 |

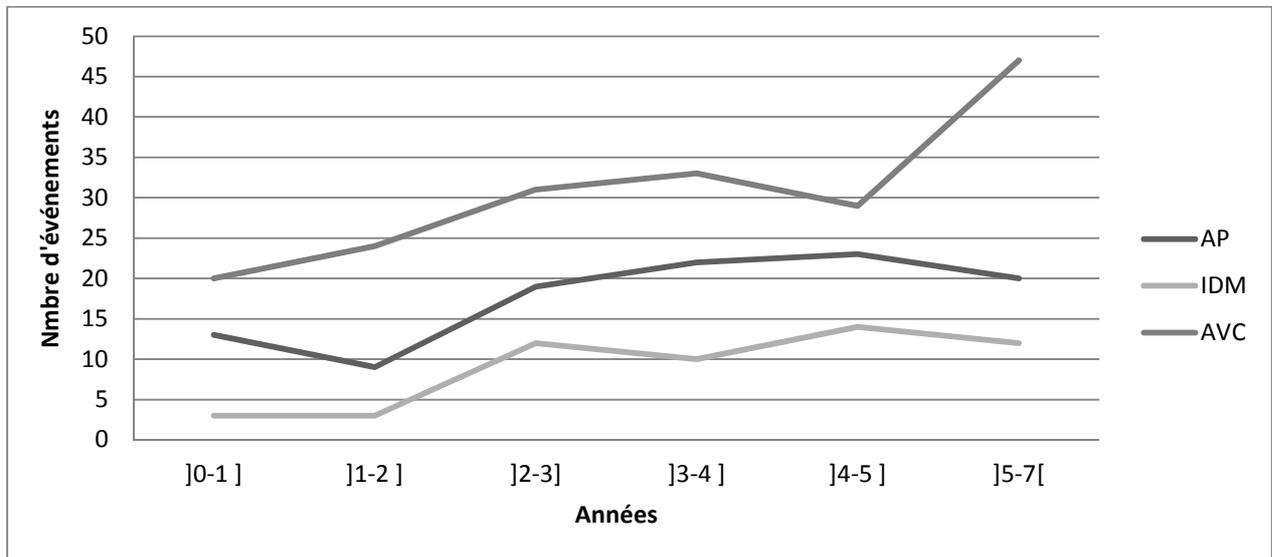
\* AVC : Accident vasculaire cérébral

\*\* Mesures thérapeutiques comprennent pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire, endartériectomie carotidienne, fibrinolyse.

La survenue d'une angine de poitrine, d'un infarctus du myocarde, d'un AVC ischémique dont l'AIT était significativement plus fréquente dans le groupe de femmes ayant présenté un DG. La fréquence de l'hypertension était significativement plus élevée parmi les femmes ayant un antécédent de DG. En moyenne, les femmes avec un antécédent de DG avaient 39,2 ans [Ecart-Type (ET) 6,6] au premier épisode d'angine de poitrine, 40,6 ans (ET 6,0) au premier infarctus du myocarde et 36,6 ans (ET 5,6) au premier AVC ischémique ou AIT.

Le délai moyen entre l'accouchement et le premier événement cardiovasculaire était de 3,4 ans (ET 1,8) pour une angine de poitrine, 3,8 ans (ET 1,8) pour un infarctus du myocarde et 3,2 ans (ET 1,9) pour un AVC ischémique ou AIT.

Pour les femmes ayant présenté un DG, le nombre d'événements cardiovasculaires survenus par année à la suite de la grossesse est présenté dans la figure 6.



AP : Angine de Poitrine, IDM : Infarctus du Myocarde, AVC : AVC ischémique, Accident Ischémique Transitoire et syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires

Figure 6 : Nombre d'événements cardiovasculaires par année après une grossesse marquée par un diabète gestationnel en 2007-2008.

Les résultats des régressions logistiques ajustées sur l'âge montraient que l'antécédent de DG était significativement associé à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (Tableau 13). En considérant chaque événement, l'antécédent de DG augmentait significativement le risque de survenue d'une angine de poitrine (aOR 2,05 IC<sub>95%</sub> [1,58–2,67]), d'un infarctus du myocarde (aOR 2,07 IC<sub>95%</sub> [1,47–2,90]), et d'une maladie hypertensive (aOR 2,92 IC<sub>95%</sub> [2,77–3,08]) mais pas d'un AVC (défini par un accident vasculaire cérébral ischémique, AIT ou un syndrome vasculaire cérébral au cours de maladies cérébrovasculaires). En analysant uniquement les AVC ischémiques, un antécédent de DG augmentait significativement le risque de survenue de cet événement (aOR 1,28 IC<sub>95%</sub> [1,01–1,62]).

Le tableau 14 présente les résultats des régressions logistiques ajustées non seulement sur l'âge, mais aussi sur l'IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>, le diabète ultérieur, les maladies hypertensives de la grossesse.

La survenue de tout type de maladies cardiovasculaires étudiées (aOR 1,25 IC<sub>95%</sub> [1,09–1,43]), d'angine de poitrine (aOR 1,68 IC<sub>95%</sub> [1,29–2,20]), d'infarctus du myocarde (aOR 1,92

IC<sub>95%</sub> [1,36–2,71]) et de pathologies hypertensives (aOR 2,72 IC<sub>95%</sub> [2,58–2,88]) étaient là aussi significativement associée à un antécédent de DG.

Tableau 13 : Associations entre un antécédent de diabète gestationnel et la survenue de maladies cardiovasculaires. Régressions logistiques ajustées sur l'âge.

|                      | <b>Modèle 1 :</b><br>Maladies<br>cardiovasculaires <sup>‡</sup> | <b>Modèle 2 :</b><br>Angine de<br>poitrine | <b>Modèle 3 :</b><br>Infarctus du<br>myocarde | <b>Modèle 4 :</b><br>AVC* ischémique<br>et AIT** | <b>Modèle 5 :</b><br>AVC* ischémique | <b>Modèle 6 :</b><br>Maladies<br>hypertensives |
|----------------------|---|--|---|--|--------------------------------------|--|
|                      | aOR [IC 95%]  | aOR [IC 95%]                               | aOR [IC 95%]                                  | aOR [IC 95%]                                     | aOR [IC 95%]                         | aOR [IC 95%]                                   |
| Diabète gestationnel | 1,39 [1,21-1,59]  | 2,05 [1,58-2,67]                           | 2,07 [1,47-2,90]                              | /  | 1,28 [1,01-1,62]                     | 2,92 [2,77-3,08]                               |
| Âge (ref=21-29)      |   |  |   |  |                                      |  |
| < 20 ans             | 0,48 [0,35-0,67]  | 0,29 [0,09-0,91]                           | 0,71 [0,22-2,26]                              | 0,50 [0,35-0,72]                                 | 0,73 [0,47-1,13]                     | 0,44 [0,36-0,54]                               |
| 30-39 ans            | 1,54 [1,43-1,65]  | 2,06 [1,72-2,47]                           | 3,32 [2,55-4,32]                              | 1,35 [1,25-1,47]                                 | 1,47 [1,31-1,65]                     | 1,95 [1,87-2,03]                               |
| ≥ 40 ans             | 2,99 [2,63-3,40]  | 7,10 [5,53-9,12]                           | 9,55 [6,69-13,64]                             | 1,99 [1,68-2,37]                                 | 2,23 [1,76-2,83]                     | 4,63 [4,34-4,93]                               |

<sup>‡</sup> Maladies cardiovasculaires incluant angine de poitrine, infarctus du myocarde, AVC, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire, endartériectomie carotidienne, fibrinolyse

\* AVC : Accident vasculaire cérébral

\*\* AIT : Accident ischémique transitoire

aOR : Odds Ratio ajusté, IC : Intervalle de confiance

Tableau 14 : Associations entre un antécédent de diabète gestationnel et la survenue de maladies cardiovasculaires. Régressions logistiques ajustées sur l'âge, l'obésité, le diabète, les maladies hypertensives de la grossesse.

|  | Modèle 1 :<br>Maladies<br>cardiovasculaires <sup>‡</sup> | Modèle 2 :<br>Angine de<br>poitrine | Modèle 3 :<br>Infarctus du<br>myocarde | Modèle 4 : AVC*<br>ischémique et<br>AIT** | Modèle 5 : AVC*<br>ischémique | Modèle 6 :<br>Maladies<br>hypertensives |
|--|--|-------------------------------------|--|---|-------------------------------|---|
|  | aOR [IC 95%]   | aOR [IC 95%]                        | aOR [IC 95%]                           | aOR [IC 95%]                              | aOR [IC 95%]                  | aOR [IC 95%]                            |
| Diabète gestationnel                                     | 1,25 [1,09-1,43]   | 1,68 [1,29-2,20]                    | 1,92 [1,36-2,71]                       | /   | /                             | 2,72 [2,58-2,88]                        |
| Âge (ref=21-29)  |  |                                     |  |   |                               |   |
| < 20 ans   | 0,49 [0,35-0,68]   | 0,29 [0,09-0,92]                    | 0,71 [0,22-2,25]                       | 0,50 [0,35-0,72]                          | 0,73 [0,47-1,14]              | 0,44 [0,35-0,54]                        |
| 30-39 ans  | 1,54 [1,44-1,66]   | 2,07 [1,73-2,48]                    | 3,32 [2,55-4,32]                       | 1,36 [1,25-1,47]                          | 1,48 [1,32-1,66]              | 1,95 [1,87-2,03]                        |
| ≥ 40 ans   | 2,93 [2,57-3,34]   | 6,98 [5,43-8,96]                    | 9,52 [6,67-13,60]                      | 1,96 [1,65-2,33]                          | 2,23 [1,76-2,83]              | 4,63 [4,34-4,93]                        |
| IMC*** ≥ 30kg/m <sup>2</sup>                             | 1,53 [1,34-1,75]   | 2,18 [1,67-2,85]                    | /                                      | 1,34 [1,13-1,58]                          | 1,34 [1,06-1,69]              | /                                       |
| Diabète ultérieur  | 2,44 [1,66-3,58]   | 3,57 [1,91-6,70]                    | 5,45 [2,38-12,45]                      | /   | /                             | 5,61 [4,85-6,50]                        |
| Pathologies<br>hypertensives au cours<br>de la grossesse | 1,78 [1,55-2,05]   | 1,87 [1,39-2,55]                    | /                                      | 1,63 [1,37-1,95]                          | 1,72 [1,35-2,20]              | /                                       |

<sup>‡</sup> Maladies cardiovasculaires incluant angine de poitrine, infarctus du myocarde, AVC, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire, endartériectomie carotidienne, fibrinolyse

\* AVC : Accident vasculaire cérébral

\*\* AIT : Accident ischémique transitoire

\*\*\* IMC : Indice de masse corporelle

aOR : Odds Ratio ajusté, IC : Intervalle de confiance

## 1.4 Discussion

La nouveauté et l'intérêt de cette étude sont liés au fait qu'elle montre une association entre un antécédent de DG et une hospitalisation pour un événement cardiovasculaire, en particulier l'infarctus du myocarde et l'angine de poitrine, dans les sept années suivant la grossesse indépendamment de la survenue d'un diabète.

Nous reconnaissons plusieurs limites à cette étude. D'une part, les événements cardiovasculaires ont été explorés uniquement à travers les hospitalisations entre 2007 et 2013 alors qu'elles ne sont pas nécessairement requises, notamment pour l'angine de poitrine. D'autre part, nous ne pouvons pas prendre en compte les antécédents médicaux avant 2007. Les données hospitalières françaises ne permettent pas de les identifier de manière fiable avant cette date.

De plus, l'utilisation conjointe des données hospitalières et ambulatoires nous aurait permis de prendre en compte d'autres facteurs de risque, notamment la prise d'une contraception orale.

La force de l'étude réside dans sa capacité à identifier d'importantes informations pour la quasi-totalité des accouchements en France. Dans des études antérieures, Quantin et al. a comparé ces informations à partir de différentes sources. Le PMSI permet l'identification des accouchements en France métropolitaine avec une différence de 0,3% par rapport au registre de l'état civil [185]. Dans une étude pilote ayant examiné 20 cas de DG sur 300 dossiers obstétricaux étudiés, Goueslard et al. a estimé une valeur prédictive positive de 88,9% [74,3-100] pour le codage du DG dans le PMSI [96]. La base des données hospitalières françaises est capable d'identifier des femmes ayant présenté un DG de manière satisfaisante. Notre étude a estimé une prévalence du DG de 4,14% en 2007-2008 alors que le registre Audipog qui inclut des maternités publiques et privées volontaires de toutes les régions de France, l'estimait à 4,5% en 2005.

Nos résultats estimant le risque hypertensif sont concordants avec ceux des études antérieures [171,186]. Une étude rétrospective menée entre 1998 et 2007 dans le Massachusetts trouve, après ajustement sur plusieurs facteurs de risque de MCV, un risque augmenté de maladies hypertensives chez les femmes présentant un antécédent de DG (HR 1,75 IC<sub>95%</sub> [1,28–2,37]) [186]. Une autre étude rapporte un risque augmenté de 88% pour l'hypertension artérielle

chez ces femmes, après ajustement sur l'âge, le statut ménopausique et l'origine ethnique (OR 1,88 IC<sub>95%</sub> [1,34–2,64]) [171].

En accord avec nos résultats, une revue exploratoire [172] incluant les études de Carr et al. [171] et de Freibert et al. [187], conclut que l'association entre un antécédent de DG et l'AVC reste incertaine.

Au sujet des MCV, la plupart des études montrent un risque globalement augmenté de MCV dans les dix années suivant la grossesse marqué par un DG [170,171,188]. Dans une étude cas-témoins, l'odds ratio ajusté estimant l'association entre le DG et les MCV est de 1,51 IC<sub>95%</sub> [1,07–2,14] pour un suivi moyen de 9,1 ans [188]. Dans une étude de cohorte en population, Shah et al. conclut à un risque augmenté de MCV dans les 11,5 années suivant la grossesse marquée par un DG (HR 1,71 IC<sub>95%</sub> [1,08–2,69]). Cette association est cependant atténuée après ajustement sur un diabète ultérieur (HR 1,13 IC<sub>95%</sub> [0,67–1,89]) [170]. Une seule étude conclut que l'antécédent de DG augmente le risque auto-déclaré de MCV, indépendamment de la survenue d'un diabète de type 2, chez les femmes jeunes (45,5 ans en moyenne) ayant un parent au premier degré présentant un diabète de type 2 (aOR = 1.85 IC<sub>95%</sub> [1.21–2.82]) [171].

A notre connaissance, aucune étude n'a conclu que les femmes présentant un antécédent de DG présentent un risque élevé d'être hospitalisées pour un événement cardiovasculaire dans les sept années suivant la grossesse index, indépendamment de la présence d'un diabète ultérieur, d'un IMC supérieur ou égal à 30kg/m<sup>2</sup> et d'un antécédent de maladies hypertensives au cours d'une grossesse antérieure. Nos résultats ont montré que l'augmentation précoce du risque cardiovasculaire ne peut être exclusivement attribué à l'évolution ultérieure vers un diabète de type 2. Bien que notre étude n'intéresse que des femmes hospitalisées qui peuvent être considérées comme en moins bonne santé, ces conclusions sont cohérentes avec des études antérieures qui ont estimé le risque cardiovasculaire dans un court délai après la grossesse index [173,174,179]. Une étude montre, en effet, un risque augmenté de dysfonction cardiaque dans un délai de un an après la grossesse marquée par un DG [179]. De la même façon, selon Gunderson et al., un antécédent de DG peut être considéré comme un facteur de risque d'athérosclérose avant la survenue d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique [173].

La prévalence de MCV chez les femmes ayant présenté un DG reste faible dans un délai de sept ans. Seules 90 femmes sur 62 958 ont présenté une affection vasculaire coronarienne. Ce

faible effectif ne permet pas de justifier un dépistage systématique de coronaropathie ou d'inclure l'antécédent de DG dans le profil de risque. Cependant, le risque augmenté de MCV nous amène à recommander le contrôle renforcé des autres facteurs de risque et l'incitation aux changements d'habitudes de vie dès le post-partum. Alors que la grossesse est une période au cours de laquelle les femmes sont particulièrement réceptives aux comportements bénéfiques à leur santé et à celle de leur enfant, une opportunité d'agir est offerte aux médecins et sages-femmes, notamment en vue de proposer et mettre en œuvre des changements de styles de vie qui s'imposent. Un partenariat entre praticiens, sages-femmes et femmes présentant un DG devrait être encouragé. Cette période privilégiée qui engage à éviter les comportements à risque peut être prolongée par un programme approprié qui prend en compte les conditions de vie des femmes actives avec un ou des enfants en bas âge [189,190]. L'idée principale est d'engager les femmes dans une approche d'éducation à la santé afin de promouvoir le vieillissement en bonne santé.

En conclusion, notre étude a, pour la première fois, montré que l'antécédent de DG est un facteur de risque indépendant d'hospitalisation pour MCV, dans les sept années suivant la grossesse index. Ceci suggère qu'une gestion efficace et rigoureuse des facteurs de risque modifiables, notamment par des changements de comportements et d'habitudes de vie, devrait être initié et instauré dès le post-partum.

## **2. Ré-hospitalisation et complications aiguës du diabète de type 1 chez les personnes présentant un diabète et une schizophrénie**

### **2.1 Introduction**

Le diabète est une maladie non transmissible complexe qui implique un suivi strict et très contraignant par le patient. Un équilibre glycémique déficient augmente, à court terme, le risque de complications métaboliques, telles que le coma acido-cétosique, le coma hyperosmolaire et l'hypoglycémie [1,17]. A long terme, un contrôle glycémique insuffisant augmente le risque de complications telles que les maladies cardio-vasculaires, neuropathies, néphropathies, rétinopathies diabétiques [19,20].

Le poids du diabète est considérable tant en termes financier qu'humain et augmente tôt dans la maladie par les ré-hospitalisations pour complications métaboliques aiguës. Selon l'«American Diabetes Association» (ADA), les soins hospitaliers constituent la majeure partie des dépenses liées au diabète [191].

Chez les patients pour qui s'ajoute une maladie mentale grave (y compris la schizophrénie), maintenir un contrôle glycémique devient encore plus précaire du fait d'un défaut de compréhension et/ou de gestion de la maladie et de ses contraintes quotidiennes. Ce problème est assez bien connu dans le diabète de type 2 qui présente une prévalence de l'ordre de 9,3% chez les personnes présentant une schizophrénie [192]. Les facteurs génétiques, les comportements de santé à risque qu'elle induit et la pharmacothérapie utilisée dans la maladie psychiatrique augmentent non seulement le risque de développer un diabète de type 2 [193-195] mais aussi la prévalence de complications micro et macrovasculaires, le risque d'hospitalisation pour complications du diabète, la mortalité liée au diabète ou pour toutes causes confondues [196]. L'augmentation de la morbidité et de la mortalité semble également due à des procédures de diagnostic lacunaires ainsi qu'à des interventions thérapeutiques inadaptées. Chez les personnes présentant une comorbidité psychiatrique, une qualité réduite des soins et un contrôle métabolique insuffisant ont été décrits [197-199].

Nous savons relativement peu de choses au sujet des patients présentant un diabète de type 1 associé à des troubles mentaux sévères. Galler et al. s'est intéressé au diabète de type 1 chez les jeunes recevant un traitement antipsychotique et a montré un taux d'hypoglycémie sévère significativement plus élevé chez les jeunes recevant un traitement antipsychotique que chez ceux ne recevant pas ce type de traitement [200].

Cette population mérite une attention particulière alors que la prévalence du diabète de type 1 est de l'ordre de 5,5% chez les personnes souffrant de troubles mentaux [201]. Nous avons émis l'hypothèse que les complications aiguës du diabète sont plus fréquentes chez les personnes atteintes d'un diabète de type 1 et d'une schizophrénie.

L'objectif de cette étude était d'évaluer, chez les personnes âgées de 15 à 35 ans présentant un diabète de type 1, l'association entre la présence d'une comorbidité schizophrénique et les ré-hospitalisations pour complications aiguës du diabète dans un délai de un an et de trois ans.

## **2.2 Matériels et méthodes**

L'étude a été réalisée à partir de la base nationale des données du PMSI.

### **2.2.1 Sélection de la population**

Il s'agit d'une étude de cohorte historique, en population. Nous avons inclus toutes les personnes âgées de 15 à 35 ans pour qui un diabète de type 1 était mentionné dans le résumé standardisé de séjour lors d'une hospitalisation en France, entre 2009 et 2012. Ce séjour hospitalier était considéré comme l'hospitalisation index.

Le diabète de type 1 a été identifié à partir des codes E10 à E14 mentionnés en diagnostic principal, associé ou relié et de l'âge des patients [83]. A partir de l'ensemble des patients âgés de 15 à 35 ans pour lesquels une hospitalisation entre 2009 et 2012 mentionnée un diabète, deux groupes ont été formés.

Le premier incluait les personnes pour lesquelles était retrouvé au moins un des codes F2- (« Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants ») en diagnostic principal, associé ou relié au cours de l'hospitalisation index ou dans les deux années la précédant [202]. Le second groupe incluait les personnes pour lesquelles aucun code F2- n'était mentionné dans les résumés de sortie standardisés, au cours d'une période couvrant les deux années précédant l'hospitalisation index jusqu'en 2015.

Un suivi épidémiologique a ensuite été réalisé à un et trois ans de l'hospitalisation index.

### 2.2.1 Variables

La variable d'intérêt correspond aux complications aiguës du diabète. Nous avons également exploré les tentatives de suicide et la mortalité hospitalière.

L'hospitalisation pour hypoglycémie a été identifiée par le code E16 en diagnostic principal. L'hospitalisation pour hyperglycémie a, quant à elle, été identifiée par les codes R730 et R739 en diagnostic principal. Le coma (codes E100, E110, E120, E130, E140) et l'acidocétose (codes E101, E111, E121, E131, E141) ont été identifiés en diagnostic principal ou associé. Les tentatives de suicide (codes de X60 à X75) et la mortalité hospitalière ont été recherchées au cours du suivi.

Les variables exploratoires consistaient en l'âge (16-25, 26-35 ans), le genre et l'indice de Charlson qui prend en compte les possibles différences de poids des comorbidités entre les deux groupes. L'indice de Charlson est un score numérique pondéré composé de 17 comorbidités (insuffisance cardiaque, maladie pulmonaire chronique, maladie cérébrovasculaire, démence, diabète sans complications, maladie hépatique, ulcère gastroduodénal, maladie vasculaire périphérique, pathologie rhumatologique, hémiplégie ou paraplégie, diabète avec complications, maladie rénale, tumeur maligne, tumeur solide métastatique et Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise ou séropositivité) [203,204].

### 2.2.2 Analyses statistiques

La fréquence d'hospitalisation a été décrite pour chaque complication aiguë du diabète et tentative de suicide. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Les pourcentages ont été comparés par l'intermédiaire du test du Chi 2 de Pearson ou du test exact de Fisher selon les conditions d'application.

Pour évaluer l'association entre la schizophrénie et les complications aiguës du diabète, tentatives de suicide ou mortalité hospitalière, des analyses multivariées par régression logistique ajustées sur l'âge, le genre et le score de Charlson ont été réalisées en pas à pas descendant. Les résultats ont été présentés sous forme d'Odds Ratio ajustés et d'intervalle de confiance à 95%.

Une analyse de sensibilité a été réalisée par analyse de survie sur le modèle de régression à risques proportionnels de Cox, estimant un Hazard Ratio et intervalle de confiance ajustés sur les facteurs de confusion. Le délai entre l'hospitalisation index et le premier événement de complication aiguë a été étudié dans un délai maximal de trois années. Les individus étaient

censurés à la survenue de l'évènement d'intérêt, ou à la date du décès, ou de la dernière hospitalisation toutes causes confondues si aucune complication aigue du diabète n'était retrouvée.

Pour l'ensemble des analyses, une valeur de  $p < 0.05$  était requise pour définir une différence significative. Le logiciel SAS 9.3 software a été utilisé pour l'analyse des données.

Un consentement écrit n'était pas nécessaire pour cette étude. Pour les données hospitalières, cette partie de l'étude a été approuvée par la CNIL (numéro d'enregistrement 1576793). Les données du PMSI ont été transmises par l'ATIH (ATIH number 2015-111111-47-33).

## 2.3 Résultats

De 2009 à 2012, 45 655 personnes âgées de 15 à 35 ans ont eu une hospitalisation pour laquelle un diabète était mentionné dans le résumé de sortie standardisé. Pour 341 d'entre elles (0,75%), la mention d'une schizophrénie était retrouvée lors de cette hospitalisation ou d'une hospitalisation dans les deux ans la précédant.

Les caractéristiques de l'ensemble des patients sont présentées dans le tableau 15. Les patients atteints de schizophrénie étaient plus souvent des hommes, plus âgés et étaient plus nombreux à avoir un score de Charlson supérieur ou égal à 3.

Tableau 15 : Caractéristiques des patients de 15 à 35 ans, hospitalisés pour diabète entre 2009 et 2012.

|                       | Schizophrénie<br>(n=341) |       | Sans schizophrénie<br>(n=45 314) |       | p       |
|-----------------------|--------------------------|-------|----------------------------------|-------|---------|
|                       | n                        | %     | n                                | %     |         |
| <b>Age</b>            |                          |       |                                  |       |         |
| Moyenne               | 28,74 (+/-4,88)          |       | 25,96 (+/-5,83)                  |       |         |
| Médiane               | 30                       |       | 26                               |       |         |
| 16-25                 | 89                       | 26,1  | 21 161                           | 46,7  |         |
| 26-35                 | 252                      | 73,9  | 24 153                           | 53,3  |         |
| <b>Sexe</b>           |                          |       |                                  |       |         |
| Homme                 | 233                      | 68,33 | 22 408                           | 49,45 | <0,0001 |
| Femme                 | 108                      | 31,37 | 22 906                           | 50,55 |         |
| <b>Score Charlson</b> |                          |       |                                  |       |         |
| 1-2                   | 291                      | 85,34 | 42 583                           | 93,97 | <0,0001 |
| ≥ 3                   | 50                       | 14,66 | 2 731                            | 6,03  |         |

A un an, les patients souffrant de schizophrénie avaient été plus fréquemment ré-hospitalisés pour hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose, tentative de suicide et étaient plus nombreux à décéder à l'hôpital (Tableau 16). Ces patients étaient finalement plus enclins à connaître au moins une des complications analysées (hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose).

Tableau 16 : Fréquence d'événements sur une période d'un an, chez les personnes de 15 à 35 ans ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012.

|                                 | <b>Schizophrénie</b><br>(n=341) |       | <b>Sans schizophrénie</b><br>(n=45 314) |      | p       |
|---------------------------------|---------------------------------|-------|---|------|---------|
|                                 | n                               | %     | n                                       | %    |         |
| Au moins 1 hypoglycémie         | 10                              | 2,93  | 315                                     | 0,70 | 0,0002  |
| Au moins 1 hyperglycémie        | 5                               | 1,47  | 81                                      | 0,18 | 0,0005  |
| Au moins 1 coma                 | 10                              | 2,93  | 351                                     | 0,77 | 0,0004  |
| Au moins 1 acidocétose          | 31                              | 9,09  | 2 145                                   | 4,73 | 0,0003  |
| Au moins 1 complication*        | 45                              | 13,20 | 2 678                                   | 5,91 | <0,0001 |
| Mortalité hospitalière          | 7                               | 2,05  | 307                                     | 0,68 | 0,007   |
| Au moins 1 tentative de suicide | 19                              | 5,57  | 178                                     | 0,39 | <0,0001 |

\* Complication : hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose

Le nombre d'événements survenus étaient significativement différents entre les deux groupes pour chacune des complications étudiées (tableau 17).

Tableau 17 : Nombre de complications aiguës du diabète sur une période d'un an, chez les personnes de 15 à 35 ans ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012.

|                      | Schizophrénie<br>(n=341) |       | Sans Schizophrénie<br>(n=45 314) |       | p     |
|----------------------|--------------------------|-------|----------------------------------|-------|-------|
|                      | n                        | %     | n                                | %     |       |
| <b>Hypoglycémie</b>  |                          |       |                                  |       |       |
| 0                    | 331                      | 97,07 | 44 620                           | 98,94 |       |
| 1                    | 7                        | 2,05  | 648                              | 0,99  |       |
| 2                    | 3                        | 0,88  | 38                               | 0,06  | <0,01 |
| ≥ 3                  | 0                        | 0     | 8                                | 0,01  |       |
| <b>Hyperglycémie</b> |                          |       |                                  |       |       |
| 0                    | 336                      | 98,53 | 45 233                           | 99,82 |       |
| 1                    | 5                        | 1,47  | 77                               | 0,17  | <0,01 |
| 2                    | 0                        | 0,00  | 4                                | 0,01  |       |
| ≥ 3                  | 0                        | 0,00  | 0                                | 0,00  |       |
| <b>Coma</b>          |                          |       |                                  |       |       |
| 0                    | 331                      | 97,07 | 44 963                           | 99,23 |       |
| 1                    | 10                       | 2,93  | 322                              | 0,71  | <0,01 |
| 2                    | 0                        | 0,00  | 22                               | 0,05  |       |
| ≥ 3                  | 0                        | 0,00  | 7                                | 0,01  |       |
| <b>Acidocétose</b>   |                          |       |                                  |       |       |
| 0                    | 310                      | 90,91 | 43 169                           | 95,27 |       |
| 1                    | 21                       | 6,16  | 1 626                            | 3,59  | <0,01 |
| 2                    | 5                        | 1,47  | 343                              | 0,76  |       |
| ≥ 3                  | 5                        | 1,47  | 176                              | 0,39  |       |
| <b>Complication*</b> |                          |       |                                  |       |       |
| 0                    | 296                      | 86,80 | 42 636                           | 94,09 |       |
| 1                    | 27                       | 7,92  | 2 011                            | 4,44  | <0,01 |
| 2                    | 9                        | 2,64  | 426                              | 0,94  |       |
| ≥ 3                  | 9                        | 2,64  | 241                              | 0,53  |       |

\* Complication : hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose

Le tableau 18 présente les résultats du suivi à 3 ans.

Tableau 18 : Fréquence d'événements à 3 ans, chez les patients de 15 à 35 ans, ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012.

|                                 | Schizophrénie<br>(n=341) |       | Sans schizophrénie<br>(n=45 314) |       | p       |
|---------------------------------|--------------------------|-------|----------------------------------|-------|---------|
|                                 | n                        | %     | n                                | %     |         |
| Au moins 1 hypoglycémie         | 18                       | 5,28  | 745                              | 1,64  | <0,0001 |
| Au moins 1 hyperglycémie        | 9                        | 2,64  | 184                              | 0,41  | <0,0001 |
| Au moins 1 coma                 | 16                       | 4,69  | 736                              | 1,62  | 0,0002  |
| Au moins 1 acidocétose          | 53                       | 15,54 | 4 338                            | 9,57  | 0,0002  |
| Au moins 1 complication*        | 71                       | 20,82 | 5 330                            | 11,76 | <0,0001 |
| Mortalité hospitalière          | 10                       | 2,93  | 454                              | 1,00  | 0,002   |
| Au moins 1 tentative de suicide | 36                       | 10,56 | 436                              | 0,96  | <0,0001 |

\* Complication : hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose

La survenue d'au moins une ré-hospitalisation pour hypoglycémie était significativement plus fréquente chez les patients atteints de schizophrénie. C'était également le cas pour la ré-hospitalisation pour hyperglycémie, coma, acidocétose, tentative de suicide ainsi que la mortalité hospitalière.

Le nombre d'événements survenus au cours des 3 années de suivi est présenté dans le tableau 19.

Tableau 19 : Nombre d'événements sur une période de 3 ans, chez des patients de 15 à 35 ans, ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012.

|                      | <b>Schizophrénie</b> |       | <b>Sans schizophrénie</b> |       | p     |
|----------------------|----------------------|-------|---------------------------|-------|-------|
|                      | (n=341)              |       | (n=45 314)                |       |       |
|                      | n                    | %     | n                         | %     |       |
| <b>Hypoglycémie</b>  |                      |       |                           |       |       |
| 0                    | 323                  | 94,72 | 44 569                    | 98,36 | <0,01 |
| 1                    | 13                   | 3,81  | 666                       | 1,47  |       |
| 2                    | 4                    | 1,17  | 59                        | 0,13  |       |
| ≥ 3                  | 1                    | 0,29  | 20                        | 0,04  |       |
| <b>Hyperglycémie</b> |                      |       |                           |       |       |
| 0                    | 332                  | 97,36 | 45 130                    | 99,59 | <0,01 |
| 1                    | 9                    | 2,64  | 172                       | 0,38  |       |
| 2                    | 0                    | 0,00  | 11                        | 0,02  |       |
| ≥ 3                  | 0                    | 0,00  | 1                         | 0,00  |       |
| <b>Coma</b>          |                      |       |                           |       |       |
| 0                    | 325                  | 95,31 | 44 578                    | 98,38 | <0,01 |
| 1                    | 15                   | 4,40  | 630                       | 1,39  |       |
| 2                    | 1                    | 0,29  | 86                        | 0,19  |       |
| ≥ 3                  | 0                    | 0,00  | 20                        | 0,04  |       |
| <b>Acidocétose</b>   |                      |       |                           |       |       |
| 0                    | 288                  | 84,86 | 40 976                    | 90,43 | <0,01 |
| 1                    | 31                   | 9,09  | 2 894                     | 6,39  |       |
| 2                    | 10                   | 2,93  | 819                       | 1,81  |       |
| ≥ 3                  | 12                   | 3,52  | 625                       | 1,38  |       |
| <b>Complication*</b> |                      |       |                           |       |       |
| 0                    | 270                  | 79,18 | 39 984                    | 88,24 | <0,01 |
| 1                    | 35                   | 10,26 | 3 474                     | 7,67  |       |
| 2                    | 14                   | 4,11  | 1 038                     | 2,29  |       |
| ≥ 3                  | 22                   | 6,45  | 818                       | 1,80  |       |

\* Complication : hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose

Le nombre d'événements de ré-hospitalisation pour chacune des complications aiguës étudiées était significativement différent entre les deux groupes.

Les analyses par régression logistique ajustées sur l'âge, le genre et l'indice de Charlson ont montré l'association entre la présence d'une schizophrénie et un risque augmenté de ré-hospitalisation pour toutes les complications aiguës du diabète à un an et à 3 ans de l'hospitalisation index.

Pour un suivi à 1 an (tableau 20), l'antécédent d'hospitalisation pour schizophrénie chez les patients atteints d'un diabète de type 1 était associé à un risque de ré-hospitalisation pour hypoglycémie, hyperglycémie, acidocétose, coma, et tentative de suicide, après ajustement sur l'âge, le genre et le score de Charlson. Pour la mortalité hospitalière, l'association n'était pas retrouvée. Après ajustement sur l'âge et le genre, la schizophrénie était associée à un risque de mortalité hospitalière (aOR 2,89 IC<sub>95%</sub> [1,35-6,16]).

Des résultats similaires étaient retrouvés pour un suivi de trois ans (tableau 21). Après ajustement sur le genre, l'âge et le score de Charlson, la schizophrénie n'était pas associée à une mortalité hospitalière. Elle l'était (aOR 2,83 IC<sub>95%</sub> [1,50-5,36]) en ajustant sur l'âge et le genre.

Tableau 20 : Association entre présence d'une schizophrénie et événements pour un suivi d'un an de patients ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012. Ajustement sur âge, sexe, score de Charlson.

|                       | Modèle 1<br>Hypoglycémie | Modèle 2<br>Hyperglycémie | Modèle 3<br>Coma | Modèle 4<br>Acidocétose | Modèle 5<br>Complication* | Modèle 6<br>Décès   | Modèle 7<br>Tentative de<br>suicide |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------------|
|                       | aOR [IC 95%]             | aOR [IC 95%]              | aOR [IC 95%]     | aOR [IC 95%]            | aOR [IC 95%]              | aOR [IC 95%]        | aOR [IC 95%]                        |
| Schizophrénie (ref=0) | 4,32 [2,28-8,18]         | 8,42 [3,35-21,17]         | 4,15 [2,19-7,90] | 2,35 [1,62-3,42]        | 2,74 [1,99-3,77]          | /                   | 14,96 [9,21-24,32]                  |
| Âge (Ref=26-35)       |                          |                           |                  |                         |                           |                     |                                     |
| 16-25                 | /                        | 2,00 [1,28-3,10]          | 1,47 [1,19-1,81] | 2,28 [2,09-2,50]        | 2,05 [1,86-2,18]          | /                   | /                                   |
| Sexe (ref=homme)      | /                        | /                         | 1,26 [1,02-1,57] | /                       | /                         | /                   | /                                   |
| Charlson (ref=1-2)    | /                        | 2,95 [1,62-5,39]          | 1,70 [1,19-2,44] | 1,41 [1,19-1,67]        | 1,49 [1,29-1,73]          | 14,46 [11,55-18,11] | /                                   |

\* Complication : Hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose

aOR : Odds Ratio ajusté, IC : intervalle de confiance

Tableau 21 : Association entre présence d'une schizophrénie et événements pour un suivi de trois ans des patients ayant eu une hospitalisation mentionnant un diabète entre 2009 et 2012. Ajustement sur âge, sexe, score de Charlson.

|                       | Modèle 1<br>Hypoglycémie | Modèle 2<br>Hyperglycémie | Modèle 3<br>Coma | Modèle 4<br>Acidocétose | Modèle 5<br>Complication* | Modèle 6<br>Décès   | Modèle 7<br>Tentative de<br>suicide |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------------|
|                       | aOR [IC 95%]             | aOR [IC 95%]              | aOR [IC 95%]     | aOR [IC 95%]            | aOR [IC 95%]              | aOR [IC 95%]        | aOR [IC 95%]                        |
| Schizophrénie (ref=0) | 3,21 [1,99-5,20]         | 7,01 [3,53-13,90]         | 3,17 [1,90-5,27] | 2,01 [1,49-2,70]        | 2,21 [1,69-2,88]          | /                   | 12,15 [8,49-17,38]                  |
| Âge (Ref=26-35)       |                          |                           |                  |                         |                           |                     |                                     |
| 16-25                 | /                        | 1,94 [1,45-2,60]          | 1,41 [1,21-1,63] | 2,00 [1,87-2,13]        | 1,82 [1,72-1,93]          | /                   | /                                   |
| Sexe (ref=homme)      | /                        | /                         | 1,20 [1,04-1,39] | /                       | /                         | /                   | /                                   |
| Charlson (ref=1-2)    | 1,46 [1,13-1,89]         | 2,26 [1,45-3,53]          | 1,60 [1,24-2,07] | 1,16 [1,02-1,33]        | 1,31 [1,17-1,47]          | 14,87 [12,34-17,92] | /                                   |

\* Complication : Hypoglycémie, hyperglycémie, coma, acidocétose

aOR : Odds Ratio ajusté, IC : intervalle de confiance

Dans l'analyse de survie ajustée sur l'âge, le genre et le score de Charlson, la présence d'une schizophrénie conduisait à un HR ajusté de 2,13 (IC<sub>95%</sub> [1,69-2,69]) pour l'ensemble des complications aiguës étudiées. Le risque était similaire après ajustement sur l'âge et le genre, (HR 2,17 (IC<sub>95%</sub> [1,72-2,74])).

## 2.4 Discussion

Dans cette étude en population, une hospitalisation mentionnant une schizophrénie chez un patient présentant un diabète de type 1 était associée à une ré-hospitalisation pour complication aiguë du diabète et tentative de suicide, et à une mortalité hospitalière accrue dans un délai de un et trois ans. Nos résultats viennent compléter ceux d'une autre étude qui a exploré le contrôle glycémique (hypoglycémie et acidocétose diabétique) chez des jeunes atteints d'un diabète de type 1, sous traitement antipsychotique.

### 2.4.1 Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude réside dans son design en population rendu possible par utilisation de la base nationale du PMSI qui apporte d'importantes informations épidémiologiques et admet un suivi des séjours hospitaliers sur huit-neuf ans. La qualité de la base française nous permet d'identifier une importante part des patients atteints de schizophrénie.

Nous reconnaissons certaines limites à cette étude. Tout d'abord, l'étude cherchant à estimer l'association entre la schizophrénie et les complications aiguës du diabète chez des personnes atteintes de diabète ne concerne que les patients hospitalisés au cours de la période d'étude. Or, le diabète n'impose pas un séjour hospitalier régulier et l'étude se limite donc aux patients diabétiques ayant vécu une hospitalisation entre 2009 et 2012. Ensuite, nous avons limité l'âge des patients à 35 ans pour la borne haute afin d'éviter de sélectionner les patients présentant un diabète de type 2. Plusieurs patients atteints d'un diabète de type 1 mais plus âgés ont été écartés de cette sélection. Le problème de la différenciation entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2 n'est pas résolu dans le PMSI mais il semble délicat de la baser sur le seul libellé des codes CIM-10 décrit comme probablement peu discriminant dans le rapport du Pr. C. Quantin pour la CNAMTS. La base de données de soins ambulatoires permet d'utiliser un

algorithme plus complexe, mettant en jeu le traitement mais la question de la différenciation persiste. Le rapport de la CNAMTS reconnaît que l'âge est un critère de différenciation acceptable entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2 [83].

Nos résultats sont en accord avec ceux d'études antérieures. En France, dans la population générale, la prévalence de la schizophrénie a été estimée à 0,23% à partir d'une base de données de patients hospitalisés en psychiatrie, et à 0,21% à partir des codes d'affection de longue durée dans la base de données de soins ambulatoires, en 2012 [205].

Par contre, sa prévalence est plus élevée chez les patients atteints de diabète. Selon une étude nationale en Allemagne et Autriche, les personnes âgées de plus de 25 ans présentant un diabète de type 1 étaient 0,48% à recevoir un traitement antipsychotique [200]. Parmi 82 060 patients atteints de diabète sans distinction, hospitalisés en 2010-2011 dans l'Etat de Washington, 0,64% présentaient une schizophrénie et environ 0,52% avaient un diabète de type 1 et une schizophrénie [206].

A propos de l'hypoglycémie et de l'acidocétose, nos résultats sont là aussi cohérents avec une étude antérieure qui a conclu à leur augmentation chez des jeunes atteints de diabète de type 1, traités par antipsychotiques [200]. Entre 1996 et 2000, une étude a montré, d'une part, que l'acidocétose était associée à des troubles psychiatriques chez des jeunes filles âgées de 13 à 19 ans, et d'autre part, que l'hypoglycémie sévère était associée à des troubles psychiatriques chez des adolescents de 13 à 19 ans [207,208].

Dans notre étude, l'acidocétose est la complication aiguë la plus fréquente (9 à 15,5% des patients atteints de diabète de type 1). A cela, s'ajoute le fait que les épisodes d'acidocétose peuvent être très nombreux chez un même individu (jusqu'à 29 par an). Connue pour être très fréquente chez les jeunes, cette complication due à une carence profonde en insuline résulte de doses insuffisantes d'insuline. La non observance au traitement a diverses causes : elle est tout d'abord fréquente dans les maladies chroniques, corrélée à la non-observance du suivi médical, mais surtout aux représentations des patients, à leur désir de soin et au fait d'avoir les ressources nécessaires pour l'action thérapeutique [209]. Une étude qualitative a mis en lumière plusieurs barrières à l'auto-gestion des patients atteints de diabète et de troubles mentaux sérieux. Ces barrières touchent le registre personnel (cycle de désespoir, sentiment d'être différent renforcé par la co-morbidité), le registre familial et communautaire (confus vis-à-vis du diagnostic et ce qu'il signifie, manque de moyens incitant aux choix d'aliments nocifs à la santé, manque d'accès au transport freinant la consultation médicale, capacité

limitée de marche et d'activité physique), et les barrières liées aux professionnels de santé et au système de soins (communication faible, fragmentation des soins, manque de communication interprofessionnelle) [210].

Notre étude a pu montrer qu'à l'augmentation du risque de complications aiguës, s'ajoutent l'augmentation du risque de tentative de suicide et une surmortalité hospitalière. L'idée de suicide est plus prégnante chez les personnes atteintes de diabète, notamment de type 1 [211,212].

Par ailleurs, les tentatives de suicide peuvent être mises en lien avec des épisodes fréquents d'hypoglycémie et de coma. En effet, si ces épisodes peuvent faire suite à une surdose d'insuline engendrée par la peur des complications chroniques ou par une volonté de compenser un déséquilibre glycémique ou un défaut préalable d'injection, les complications aiguës récurrentes sont connues pour être liées à des injections délibérées et secrètes d'insuline, notamment chez l'adolescent qui masque une tentative de suicide [213,214]. Ce phénomène peut sans doute s'avérer plus fréquent en cas de troubles psychotiques mais ceci reste à démontrer.

Chez les patients âgés de 15 à 35 ans atteints de diabète de type 1, nos résultats ont montré une association entre la schizophrénie et les complications aiguës du diabète. Ces résultats incitent à une vigilance accrue pour ces patients et interrogent l'égalité de santé.

Outre le stress engendré par la maladie mentale qui peut venir perturber l'équilibre glycémique au niveau biologique, ces deux pathologies conduisent à des hospitalisations non programmées. Les difficultés liées à la schizophrénie potentialisent les difficultés d'auto-administration rigoureuse des soins que le diabète impose. La schizophrénie augmente particulièrement les difficultés sociales majeures comme l'itinérance et le faible niveau d'alphabétisation qui rendent encore plus difficile l'adhésion aux soins. Selon Bringer, "les inégalités territoriales et socio-économiques affectent l'efficacité des soins chez les diabétiques et doivent conduire à mettre en place les actions de prévention et des filières de soins réactives" [22]. Or, la comorbidité psychiatrique est en soi un facteur d'inégalité en santé. La qualité des soins, la coordination entre les professionnels de santé, l'éducation thérapeutique et la prise en compte de la spécificité de la maladie schizophrénique sont cruciales pour une population particulièrement vulnérable.

## 2.5 Conclusion

Des soins appropriés méritent d'être appliqués, en prenant en compte les difficultés quotidiennes spécifiques à la gestion du diabète et de la schizophrénie. Dans ce contexte particulier, diminuer le risque d'hospitalisations non programmées, réduire les inégalités sociales de santé, c'est sans doute lutter contre la fragmentation du système de soins. Une approche holistique via une communication renforcée et une coordination entre les professionnels hospitaliers et libéraux, généralistes et spécialistes mais aussi les éducateurs et les services sociaux mérite d'être implémenter pour une prise en soins adaptée aux patients souffrant à la fois de diabète et de schizophrénie. L'évaluation d'intervention allant dans ce sens offrirait l'opportunité de définir l'interaction la plus efficiente entre les patients et le système de soins.

# Discussion

Présenter la capacité et l'intérêt de l'utilisation des bases de données françaises dans l'évaluation de la prévention du diabète et de ses complications représentait l'objectif général de la thèse. Assurer un bon management des maladies chroniques et notamment du diabète est essentiel alors que sa forte augmentation crée une contrainte forte sur notre système de santé. Les différentes études présentées, réalisées à partir des bases médico-administratives, ont fourni des résultats quant au dépistage du diabète à la suite d'un diabète gestationnel ou d'un infarctus du myocarde, à la surveillance biologique du diabète pour des personnes exposées à un accident vasculaire cérébral ainsi qu'à l'évaluation du risque cardiovasculaire à la suite d'un diabète gestationnel et du risque de complications aiguës chez des personnes atteintes de diabète et de schizophrénie. La discussion donnera lieu à une analyse des forces et limites des bases médico-administratives, puis des études observationnelles et permettra d'émettre des propositions tant en ce qui concerne l'usage des bases de données qu'en ce qui concerne la prévention du diabète.

## **1. Intérêt des études observationnelles et des bases de données médico-administratives dans la prise de décision médicale et politique**

Le début des années 90 a vu l'émergence de l'Evidence-Based Medicine (EBM) ou médecine factuelle visant à compléter la pratique médicale traditionnelle par les « meilleures données de la recherche ». A partir d'études cliniques systématiques encadrées d'un point de vue méthodologique, il s'agit d'aider à la décision pour les diagnostics, pronostics, thérapeutiques en facilitant le suivi des développements de la médecine par les praticiens [215]. Ce nouveau paradigme en santé a induit un développement extraordinaire de la publication médicale scientifique. Dans le monde, le nombre de publications dans le domaine biomédical d'environ 390 000 en 2005, passait alors à 595 000 en 2015. En France, ce chiffre est passé de 30 000 entre 1994-1999 à 20 000 pour la seule année 2015 [216,217].

Sans faire l'économie d'une véritable réflexion sur les rôles et les limites des connaissances scientifiques dans la prise de décision, l'EBM s'est rapidement disséminée dans le monde médical [218]. Le principe de la médecine factuelle s'est également étendu à d'autres niveaux d'organisation, comme les instances gouvernementales ou les politiques de santé prenant la

forme d'une « evidence-based policy » qui a pour ambition de faire un usage judicieux des connaissances scientifiques disponibles pour la prise de décision publique [219-225].

En parallèle, des bases de données de santé numérisées de grand volume ont vu le jour et se sont rapidement développées, en premier lieu à travers les DRG. En accentuant les possibilités, ces bases de données de grande ampleur, standardisées ont induit une multiplication des études observationnelles, traditionnellement mises en concurrence des essais cliniques, à leur dépens. Un nouveau changement de paradigme a lieu : les essais contrôlés, randomisés ne reflètent pas « toute la vérité » et les résultats des études observationnelles ne sont pas intrinsèquement erronés. Les deux types d'étude ne sont plus mis en concurrence mais se complètent, notamment en ce qui concerne les décisions politiques en santé publique. Outre la nécessité de preuves basées sur la qualité et la rigueur méthodologique des essais cliniques, l'évaluation de l'impact en pratique courante entre alors en compte [226-229].

La force méthodologique des essais cliniques reste indiscutable pour estimer l'efficacité clinique d'une thérapeutique ou d'une intervention. Elle consiste essentiellement en leur validité interne basée sur le pouvoir de la randomisation qui garantit que l'unique différence entre deux bras réside en leur exposition à l'événement exploré. Cependant, cette rigueur méthodologique implique, d'une part, une sélection extrêmement rigoureuse de la population qui en devient relativement homogène et d'autre part, des conditions idéalisées de prescription, d'observance, et de suivi. Ainsi, les forces méthodologiques des essais randomisés contrôlés limitent leur champ d'applicabilité, en particulier en ce qui concerne la généralisation des résultats en situation réelle d'usage. Dans « la vraie vie », les praticiens ont des pratiques et des préférences thérapeutiques diverses, les patients présentent des caractéristiques hétérogènes, des comorbidités qui induisent la nécessité d'associer d'autres traitements [226,229].

## **1.1 Intérêt, forces et limites des études observationnelles**

D'autres designs d'études peuvent alors contribuer à établir des preuves solides pour élaborer une politique de santé factuelle. Des études observationnelles bien conçues présentent une forte validité externe et offrent diverses opportunités telles que celle de donner une vue d'ensemble de la délivrance de soins, des pratiques cliniques, de l'usage des nouveaux

traitements et de leurs résultats en pratique courante, ou de l'observance des recommandations. Ces études peuvent concerner tous les patients, notamment les plus âgés et ceux présentant plusieurs comorbidités [229-232]. Elles offrent la possibilité de répondre à des questions inaccessibles aux essais cliniques, notamment en ce qui concerne les maladies rares ou la toxicité à court et long-terme en pratique courante [233-235].

L'ensemble des études proposées dans la thèse correspond à des études de type observationnel. Elles se sont intéressées à l'évaluation de recommandations sur le dépistage et la surveillance du diabète. Nous nous sommes astreints à assurer la transparence des différentes méthodologies d'étude qui ont été confrontées aux critères de qualité connus, à évaluer au mieux et à communiquer à propos des limites envisagées, à comparer nos résultats avec ceux d'études antérieures pour évaluer la validité externe. Nous avons accordé une attention particulière aux données manquantes dont la proportion reste très limitée (inférieure à 2%). Les études présentées ont utilisé la régression logistique pour prendre en compte les effets de facteurs de confusion connus et accessibles. D'autres méthodes sont bien sûr utilisables. Nous avons prévu des travaux complémentaires afin de les mettre en œuvre. Alors que l'accès aux données du DCIR a été autorisé dans le cadre du projet SUIVIDIAB qui prévoit, entre autres, d'évaluer le dépistage du diabète de type 2 chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, ainsi que chez les personnes ayant présenté un infarctus du myocarde, nous aurons la possibilité de procéder à cette évaluation sur les données en population et nous envisageons d'utiliser une modélisation par variable instrumentale qui pourrait être la région de domiciliation. Si l'indépendance de cette donnée vis-à-vis du dépistage est confirmée, elle nous permettrait de prendre en considération des facteurs non identifiables comme une politique territoriale particulièrement vigilante dans ce domaine, ou des modes de vie liés à l'environnement tels qu'une différence inter-régionale sur le taux de familles monoparentales pour le diabète gestationnel ou sur le taux de tabagisme pour l'infarctus du myocarde.

Les études observationnelles présentent de nombreuses limites largement discutées dans la littérature. La principale concerne l'absence de randomisation qui limite la validité interne, restreignant fortement la capacité à établir un lien de causalité ou à différencier les effets des traitements de ceux d'autres facteurs non explorés ou non mesurables qui ne sont pas « sous contrôle » [236,237].

Différentes approches peuvent être mises en œuvre pour atténuer les effets des facteurs de confusion et améliorer la robustesse des études observationnelles [226,227,238] :

- L'appariement correspond à un processus actif réalisé par l'enquêteur qui va déterminer des groupes équivalents pour certaines variables dans le but d'explorer l'effet d'un traitement ou d'une intervention. La principale difficulté est de trouver des témoins qui sont comparables aux cas. Les limites majeures de l'appariement sont l'impossibilité d'étudier l'influence des variables sur lesquelles l'appariement a été réalisé, mais aussi la perte d'opportunité à effectuer des analyses en population.
- La régression, méthode la plus communément utilisée, regroupe différentes méthodes d'analyse. Elle consiste à explorer l'association avec une variable parmi un ensemble de variables qui sont tenues constantes. Elle pose problème en cas de variables corrélées entre elles mais des approches plus avancées comme les modèles mixtes pallient à cette difficulté. L'absence d'équilibre entre les groupes et l'incapacité à étudier des variables non mesurées persistent.
- Le score de propension vise à créer un indicateur composite pour équilibrer les groupes expérimentaux sur certaines covariables. Il représente la probabilité à recevoir le traitement, l'intervention, à être exposé à un événement selon diverses caractéristiques et permettrait d'éliminer 90% des biais relatifs aux covariables incluses. Le score est inclus pour stratifier ou appairer, ou inclus dans un second modèle multivarié. Il n'intéresse que les variables mesurées, dépend d'une sélection adaptée et réclame un échantillon suffisamment grand, notamment en cas d'appariement.
- La modélisation par variable instrumentale consiste à tenter d'équilibrer les groupes sur des covariables mesurées mais aussi sur des covariables non mesurées et non mesurables. La modélisation par variable instrumentale s'apparente à une randomisation, les groupes sont constitués selon leur probabilité à l'exposition. Les contraintes inhérentes à la définition de la variable instrumentale (fortement corrélée à l'exposition, affectant l'événement d'intérêt mais indépendante de celui-ci) la rendent difficile à identifier. Tester l'absence d'association entre la variable instrumentale et la variable d'intérêt et interpréter les résultats reste délicat. Les variables instrumentales les plus utilisées sont le territoire géographique, l'accès au traitement (distance), le coût du traitement ou le changement de politiques de santé.

Si ces différentes méthodes d'analyse statistiques tendent à limiter les effets des facteurs de confusion et biais, elles doivent s'accompagner d'une attention particulière quant à la conception, à l'analyse et l'interprétation des résultats [232].

De nombreux guides méthodologiques sont proposés pour s'assurer de la rigueur méthodologique des études observationnelles, condition indispensable à l'augmentation de leur poids dans la prise de décision en santé. S'il apparaît consensuel de définir la question de recherche et/ou l'objectif d'étude *ex ante*, de prendre en compte les facteurs de confusion par ajustement, d'autres éléments sont à prendre en considération pour assurer la qualité d'une étude observationnelle. L'utilisation de check-lists pour estimer le risque de biais accentue la transparence et contrôle l'interprétation. Une attention particulière doit être portée à la qualité et à l'exactitude des données pour lesquelles une définition commune est indispensable, notamment en cas de chaînage de plusieurs bases de données. Le délicat problème des données manquantes mérite d'être traité, différentes méthodes le permettent : imputation de la valeur moyenne, substitution d'une valeur prédite par un modèle de régression, imputation fondée sur l'approche Bayésienne ou imputations multiples. Pour autant, la multiplication des recommandations tant à la méthodologie des études observationnelles contribue à l'hétérogénéité de celles-ci [225,237,239-241].

La transparence à propos du schéma d'étude, la prise en compte par l'analyse statistique et la discussion des biais et facteurs de confusion potentiels, un consensus sur un « gold standard » méthodologique contribueraient à faciliter les prises de décision des cliniciens et décideurs politiques [225,236,237,239,241]. En effet, additionner les bénéfices inhérents aux essais randomisés contrôlés et aux études observationnelles donne l'opportunité à l'EBM et l'«Evidence-Based Policy » d'avancer, d'explorer ou d'émettre des hypothèses, d'attester de l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention à court et long-terme, de révéler des modèles de soins qui offrent un éclairage sur les pratiques des professionnels de santé et des usagers.

Depuis quelques années, une méthode combinant la force des essais randomisés contrôlés et celle des études à grande échelle a été introduite. Il s'agit des essais randomisés réalisés à partir des données de registres. Ils permettent d'inclure et de procéder à la randomisation sur un grand nombre de patients. Pour accepter un suivi après randomisation, il est indispensable que les informations enregistrées soient particulièrement précises et exhaustives pour donner l'opportunité d'un suivi précis et à long terme, à moindres effort, contrainte et coût. Ce type d'études donne également accès aux données à propos des personnes non éligibles mais aussi

des personnes éligibles et non incluses. Il rend accessible l'évaluation de l'efficacité des traitements à l'échelle d'une population et de la santé publique [242,243].

## **1.2 Les bases de données médico-administratives**

L'usage des bases de données de grand volume offre l'opportunité de réaliser des études observationnelles en population qui réduisent certains biais dont les risques liés à la sélection, approchent mieux les estimations d'incidence ou de prévalence et intègrent une certaine notion d'authenticité dans la recherche médicale.

En santé, l'ensemble des acteurs reconnaît la réalité et la nécessité de prendre en compte la complexité des patients et des décisions médicales, les interactions entre les facteurs biologiques, démographiques, cliniques et environnementaux qui influencent potentiellement les résultats. Nous avons besoin de prédire les pronostics et les réponses aux traitements de manière plus personnalisée, de mieux comprendre les facteurs complexes et leurs interactions qui influencent la santé au niveau individuel, d'améliorer les méthodes pour détecter les problèmes de sécurité des médicaments et dispositifs médicaux, et de comparer les stratégies de prévention, de diagnostic ou de traitement de manière optimale [244].

L'accès récent aux bases de données de grand volume a fait entrer la notion de « vie réelle » dans les études en santé et répond à un besoin dans la prise de décision. Ces données « de vie réelle » sont définies comme « des données issues de la vie réelle, non collectées à partir d'un essai clinique contrôlé et randomisé, utilisées dans la prise de décision » [228,229]. Elles sont collectées à partir des registres, des enquêtes nationales de santé, des dossiers médicaux électroniques ou des données médico-administratives de consommation de soins ambulatoires et hospitaliers et de médicaments [228,229]. Elles prennent la dénomination de « big data » lorsqu'elles proviennent de plusieurs systèmes combinés, se définissent par des informations de « grand volume, grande rapidité et grande variété » [245].

Outre le coût d'étude moindre, les bénéfices de ces données « de vie réelle » s'appuient sur la possibilité qu'elles offrent d'informer sur une pratique clinique authentique, de comparer plusieurs interventions ou stratégies cliniques, de fournir un feedback plus rapide sur l'utilisation et l'efficacité d'une thérapeutique, sur l'adhésion aux recommandations, aux nouvelles techniques de diagnostic et de dépistage, d'évaluer le profit à long terme d'une intervention ou d'une thérapeutique voire de traitements utilisés hors autorisation de mise sur

le marché, de définir des programmes de santé ciblés ; dans leur capacité à estimer les effets rares ou à long terme, les résultats cliniques pour des profils divers de population dont les personnes défavorisées et vulnérables [228]. La pharmacoépidémiologie bénéficie de façon particulièrement privilégiée de ce type de données.

Ces données « de vie réelle » ont des limites directes en lien avec leur qualité, leur exhaustivité et l'inaccessibilité à certaines informations, et des limites indirectes, inhérentes à la méthodologie des études observationnelles communément mises en œuvre pour ce type de données [228,236]. Outre l'impératif de protection de la vie privée visant à garantir l'absence de ré-identification, ces données se heurtent à des points sensibles.

Augmenter le rôle des données « de vie réelle » dans la prise de décision clinique implique des précautions quant à la qualité des données de santé numérisées. Si certaines de ces bases bénéficient d'un enregistrement automatisé, d'autres sont alimentées par des personnes de compétences diverses et variables pouvant induire des variabilités dans la qualité des données. La définition de bonnes pratiques et des contrôles de qualité périodiques améliorent la fiabilité des informations recueillies ainsi que leur exhaustivité. C'est le cas des données hospitalières en France qui bénéficient de contrôles internes et externes réguliers.

L'inter-opérabilité, c'est-à-dire « la capacité que possède un système informatique à fonctionner avec d'autres produits ou systèmes informatiques », reste encore limitée et devrait être renforcée pour conduire des études regroupant l'ensemble des informations nécessaires aux études en santé. En France, vient d'être créé le Système National des Données en Santé qui regroupera les données issues du SNIIRAM, incluant le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), celles du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), des données médico-sociales de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et un échantillon représentatif des données de remboursement des assurances complémentaires.

L'accroissement de la recherche à partir des bases de données suppose également l'accès de ces données à un niveau individuel, les données agrégées ne permettant pas d'explorer des caractéristiques individuelles potentiellement facteurs de confusion. L'accès à des données sensibles à un niveau individuel implique un contrôle de l'utilisation des données.

Une standardisation des définitions et des termes au niveau international paraît inéluctable pour assurer une recherche de haute qualité à partir de ces données. Les chercheurs doivent être informés des règles d'enregistrement, de codage, des dates et étendue des changements dans le stockage, le codage, la définition des données numérisées. En France, un guide

méthodologique mis à jour annuellement est diffusé par l'ATIH. L'accès permanent aux données de l'EGB pour certains organismes a induit la création de comités d'utilisateurs, créant une communauté de pratiques qui vise à accompagner l'utilisation des données.

La disponibilité de ces bases de données électroniques n'est pas synonyme d'une facilité d'accès. Quand bien même elles exonèrent de certaines contraintes logistiques des études traditionnelles, la complexité d'utilisation à des fins de recherche de bases de données qui ne sont pas créées dans ce but implique un haut niveau de compétences techniques, un investissement substantiel en temps et en réflexion de la part des chercheurs. Pour des études performantes, une formation idéalement dispensée ou définie par les services qui ont construits ces bases, doit viser une connaissance approfondie des bases et de leur structure.

Fournir des informations fiables à partir des données « de vie réelle » et améliorer l'accueil et l'adhésion des décideurs et de la communauté scientifique implique d'évaluer la fiabilité des données.

### **1.2.1 Validation des bases de données médico-administratives**

Dans une perspective de recherche et de prise de décision, et selon le principe du « gabage in, gabage out », il ne s'agit pas de supposer de la pertinence des données qui est un des principes de base pour toute étude.

La disponibilité croissante de données détaillées, classifiées dans un système standardisé, capables de couvrir un large territoire géographique et de recueillir de manière relativement complète le recours au système de santé par la population, l'opportunité qu'elles offrent de réaliser des études en population n'absout pas leurs limites que les chercheurs sont amenés à dépasser ou restreindre. La qualité attendue de données de grand volume est inévitablement variable, notamment dans le cas d'enregistrement par codage : défaut ou erreur de codage, manques de détails cliniques, incapacité à réaliser un résumé pertinent dans certaines situations. Au-delà de la qualité, parce que ces données ne sont pas construites dans un objectif de recherche, certaines informations comme la sévérité de la maladie restent inaccessibles. Malgré tout, les codes et algorithmes utilisés pour classifier les individus doivent permettre une sélection et un classement justes : un cas doit être un cas. La communauté de chercheurs s'attache à s'en assurer et a fourni des méthodes de classification et des guides d'évaluation et de bonnes pratiques adaptés à ce type de données [243, 246-248].

Les études de validation visent à comparer et évaluer le gap entre les informations présentées dans les bases médico-administratives et les informations présentes au sein d'un « gold standard », en testant différents algorithmes de classification. Elles sont indispensables et sans doute un préalable aux études à partir de bases de données électroniques alors que des biais méconnus pourraient menacer la validité interne de l'étude et l'interprétation des résultats. Des personnes malades étiquetées en bonne santé induiraient, par exemple, une sous-estimation du risque de maladie et de son poids sur le système de santé. L'utilisation isolée des données de délivrance médicamenteuse pose le problème des traitements utilisés hors indication ou hors autorisation de mise sur le marché et induit le risque d'étiqueter à tort une personne comme souffrant d'une certaine pathologie alors qu'il n'en est rien. Ce risque est plus ou moins marqué selon le champ plus ou moins large des indications du ou des médicaments.

Les études de validation peuvent s'effectuer à un niveau écologique ou à un niveau individuel. Les études de **validation à un niveau écologique** consistent à comparer des données agrégées, entre la base de données médico-administratives et des résultats d'enquête nationale, de registre, de réseau de santé [249].

Si les études à partir de données agrégées sont plus rapides à mettre en œuvre, les études de **validation sur données individuelles** offrent la possibilité, demeurant inaccessible aux études à un niveau écologique, d'évaluer les faux-positifs et faux-négatifs qui peuvent se compenser entre eux pour donner des résultats du même ordre en termes de qualité métrologique. Les études sur données individuelles sont extrêmement chronophages et coûteuses, d'autant plus que les données de référence nécessitent un recueil préalable ; c'est pourquoi elles peuvent s'effectuer entre plusieurs bases de données, ce qui implique une capacité et une autorisation de chaînage entre les bases.

Les études de validation restent difficiles à généraliser hors de l'environnement dans lequel elles ont été réalisées, qu'il s'agisse de territoires, pays, périodes ou bases de nature différente [249]. Une étude canadienne a ainsi révélé que l'algorithme d'identification des enfants présentant un diabète, jugé valide après une étude de validation dans la région canadienne d'Ontario, identifiait de façon insuffisante les enfants atteints de diabète dans la région de Columbia [250,251].

Les études présentées dans cette thèse n'ont pas fait l'économie d'une réflexion sur les algorithmes de classification utilisés et se basent, autant que se peut, sur des études de validation antérieures.

### **1.2.2 Le diabète au cours de la grossesse, diabète gestationnel**

#### **Au niveau écologique**

En France, une étude de validation à un niveau écologique a estimé la capacité à détecter le diabète au cours d'une grossesse, à partir de la base de données hospitalières (PMSI). Le PMSI a un intérêt particulier alors que la quasi-totalité des accouchements a lieu à l'hôpital (99,6%). Ses données ont été comparées aux données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) réalisées tous les cinq ans, pendant une semaine, pour toutes les femmes ayant accouché dans un établissement de soins. L'échantillon est considéré représentatif des femmes ayant accouché au cours de l'année d'étude. En 2010, l'équipe du Pr. C. Quantin a mené une étude comparant les résultats de l'ENP aux données du PMSI. L'ENP estimait le taux de diabète à 7,5% [7,1-7,9] en métropole et 6,6% [4,4-8,7] sur les territoires de Guadeloupe, Guyane, Réunion. A partir des codes O24 (diabète sucré au cours de la grossesse) et E10-E14 (diabète sucré), le PMSI a, respectivement, estimé ces taux à 6,4% et 7,1%. A cette date, le PMSI « sous-estimait les pathologies de la grossesse, dont le diabète » [95]. Depuis, d'autres algorithmes ont été proposés. Les résultats récents de l'ENP 2016 permettront de renouveler cette étude de validation à un niveau écologique.

#### **Au niveau individuel**

Une étude réalisée au Canada entre 1999 et 2010 a exploré la validité de deux algorithmes visant à identifier les cas de diabète gestationnel à partir de plusieurs bases de données médico-administratives (données d'hospitalisation, de suivi médical, de registre de l'assurance maladie, de recensement). Ces dernières ont été comparées à une base périnatale qui collecte l'ensemble des informations en ante, intra et post-partum pour tous les accouchements de la province canadienne étudiée (Alberta). Alors que le premier algorithme sous-estimait largement le taux de DG, le second incluant les codes spécifiques à celui-ci (codes O24.4 et O24.8 pour CIM-10 et 648.8 pour CIM-9) accusait une Valeur Prédictive Positive (VPP-Probabilité que le DG présent dans la base médico-administrative soit présent dans la base de référence) de 85%, une Valeur Prédictive négative (Probabilité que le DG absent de la base médico-administrative soit absent dans la base de référence) de 99%, une

sensibilité (Se-Probabilité que le DG présent dans la base de référence soit présent dans la base médico-administrative) de 86% et une Spécificité (Sp-Probabilité que le DG absent de la base de référence soit absent de la base médico-administrative) de 99% et, par conséquent, était à privilégier [252].

En France, une étude de validation sur données individuelles a été réalisée par l'équipe de Pr. C. Quantin, dans trois centres hospitaliers universitaires. Les données du PMSI de l'année 2012 ont été comparées à celles des dossiers obstétricaux comprenant le suivi de la grossesse, l'accouchement et le séjour post-partum (4 jours environ), le courrier de sortie, et le compte-rendu opératoire. Le recueil des données du dossier médical a été réalisé par trois investigateurs, à l'aveugle du résumé de sortie [96].

|                                  | Dossier médical |      | PMSI |     | VPP             | Faux Positifs |      | Faux Négatifs |     | Sensibilité      |
|----------------------------------|-----------------|------|------|-----|-----------------|---------------|------|---------------|-----|------------------|
|                                  | n               | %    | n    | %   | % [IC 95%]      | n             | %    | n             | %   | % [IC 95%]       |
| Diabète                          | 27              | 9    | 20   | 6,7 | 100             | 0             | 0    | 7             | 2,5 | 74,1 [57,8-90,6] |
| Diabète antérieur à la grossesse | 2               | 7,4  | 2    | 10  | 100             | 0             | 0    | 0             | 0   | 100              |
| Diabète gestationnel             | 22              | 81,5 | 18   | 90  | 88,9 [74,3-100] | 2             | 11,1 | 6             | 2,1 | 72,7 [54,1-91,3] |
| Diabète non précisé              | 3               | 11,1 | 0    | 0   | 0               |               |      |               |     |                  |

PMSI Programme d'Informatisation des Systèmes de Santé

VPP Valeur Prédictive Positive

IC Intervalle de Confiance

*Source : Goueslard K, Revert M, Pierron A et al. Evaluation of the metrological quality of medico-administrative data for perinatal indicators: a pilot study. J Community Med Health Educ.2013;6:437*

Si la VPP et la Se sont de 100% pour le diabète antérieur à la grossesse, la VPP est de 88,9% [74,3-100] et la Se de 72,7 [54,1-91,3] pour le diabète gestationnel avec une grande variabilité inter-établissement de la VPP, de 74% à 100% [96].

Une étude de validation est en cours au niveau national. Elle nous permettra, entre autres, d'étudier différents algorithmes, notamment en combinant les données du PMSI et du DCIR pour une sélection au plus juste des cas de diabète gestationnel.

### 1.2.3 Le diabète de type 1 et de type 2

Une étude canadienne a exploré la définition des maladies chroniques (dont le diabète) à partir des bases de données médico-administratives dès les années 2000-2001. En ce qui concerne le diabète, 18 algorithmes combinant l'hospitalisation (CIM-9), le remboursement de

consultations médicales ainsi que de médicaments spécifiques au diabète, ont été explorés en comparaison d'une enquête nationale de santé. L'étude conclut que les données médico-administratives sont un outil valide pour identifier les cas de diabète [253].

Dans le but d'estimer le nombre de patients traités, leur parcours de soins ou les dépenses liées à ces patients, la CNAMTS a développé un algorithme pour le diabète. Il correspond à la présence de l'ALD 8 (diabète de type 1 et de type 2) au 31 Décembre de l'année n, et/ou au moins trois délivrances d'antidiabétiques oraux ou d'insuline dans l'année n (ou au moins 2 en cas d'au moins un grand conditionnement), et/ou au moins trois délivrances d'antidiabétiques oraux ou d'insuline au cours de l'année n-1. Des limites sont retenues pour cet algorithme : non prise en compte de patients traités par règles hygiéno-diététiques mais présentant des complications pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation, reconnaissance limitée des patients non-observants ou débutant un traitement. Le rapport de la CNAMTS fait ainsi état de 12 200 patients sur deux ans et 25 500 patients sur cinq ans repérables dans le PMSI via le diagnostic principal ou relié alors que moins d'un sur cinq a bénéficié d'une ou de deux délivrances d'antidiabétiques dans l'année. Selon ce même rapport, la différenciation entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2 peut s'effectuer sur le critère de l'âge ou sur l'utilisation nouvelle d'insuline sans antidiabétiques oraux préalables [83]. Le groupe de travail dans le champ des maladies endocriniennes du réseau REDSIAM a récemment présenté un algorithme qui inclut au moins trois remboursements annuels d'antidiabétiques (deux en cas de grand conditionnement), et/ou la présence d'une ALD 8, et/ou une hospitalisation au cours des deux années précédentes, mentionnant les codes E10 à E14 en diagnostic principal ou relié ou un des codes G59.0, G63.2, G73.0, G99.0, H28.0, H36.0, I79.2, L97, M14.2, M14.6, N08.3 en diagnostic principal ou relié associé à un code E10 à E14 en diagnostic associé [254].

L'absence de registres et de codes diagnostic dans les bases de données de soins ambulatoires fait que les personnes atteintes de diabète, diagnostiquées comme telles et n'ayant connu aucune hospitalisation, et donc pour lesquelles un bon contrôle glycémique est assuré par des mesures hygiéno-diététiques demeurent inaccessibles aux bases de données médico-administratives françaises quel que soit l'algorithme.

### 1.2.4 L'infarctus du myocarde

En France, la validation de l'algorithme de classification de l'infarctus du myocarde repose sur une étude de validation réalisée en 2003 par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). A partir des codes I21, I22 et I23, l'étude comparant les données du PMSI et celles de trois registres des cardiopathies ischémiques à un niveau individuel, concluait à une sous-estimation des cas d'infarctus du myocarde de 3,1% pour les hommes et de 4% pour les femmes. L'exhaustivité du PMSI, depuis 2003, peut être considérée au moins constante, si ce n'est supérieure suite la mise en place de la tarification à l'activité à partir de 2005 [83,255].

### 1.2.5 L'accident vasculaire cérébral

Dans l'étude présentée, l'algorithme utilisé pour la sélection des patients présentant un l'accident vasculaire cérébral (AVC) se base sur une étude réalisée par les Pr. C Quantin et M. Giroud [159]. Elle a évalué la qualité métrologique du PMSI dans 31 centres hospitaliers, pour les années 2009-2010. Trois algorithmes et chacun des diagnostics les composant ont été évalués en diagnostic principal : I60 (hémorragie sous-arachnoïdienne), I61 (hémorragie intracérébrale), I62.9 (hémorragie intracrânienne non traumatique, sans précision), I63 (infarctus cérébral), I64 (AVC non précisé), G45 (accident ischémique transitoire et syndromes apparentés), G46 (syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires), G81 (hémiplégie).

La VPP de l'accident vasculaire cérébral était de 89,5%, celle de l'hémorragie intracrânienne de 89,4%, celle de l'infarctus cérébral de 96,3%. L'algorithme regroupant l'ensemble des codes diagnostic pour le résumé du séjour global présentait une VPP de 90% [88,5-91,5].

## 2. Le diabète, qualité des soins et prévention

La **prévention primaire** du diabète s'appuie sur des actions visant les facteurs de risque modifiables liés à l'urbanisation et au mode de vie moderne comme la sédentarité, la consommation de boissons sucrées, d'aliments industriels transformés, prêts à l'emploi. Des progrès restent à faire alors que les indicateurs de l'activité physique, la sédentarité et l'obésité n'atteignent pas les objectifs prévus. Le discours commun relaie alors le besoin de « changer ses habitudes alimentaires ». Or, chez l'adulte, ces habitudes alimentaires

dépendent de la disponibilité des aliments et des préférences alimentaires. Changer ses habitudes alimentaires est donc synonyme de changement de ses préférences alimentaires construites de la vie *in utero*, jusqu'au deux ans de l'enfant. L'exposition *in utero* et l'alimentation précoce conditionnent l'acceptabilité de la diversification et par conséquent, l'exposition à la variété alimentaire qui va construire les préférences. Si au début de la diversification la préférence individuelle module déjà l'appréciation des aliments et des goûts, les expositions alimentaires directes et répétées jouent un rôle important sur le développement des préférences alimentaires [256]. Finalement, le choix des aliments vers 2-3 ans constitue le paramètre qui contribue le plus à expliquer les préférences alimentaires chez le jeune adulte [257,258]. L'industrie alimentaire qui concourt largement à l'alimentation infantile et à la disponibilité des aliments à tous les âges de la vie est un partenaire à ne pas négliger dans la prévention primaire du diabète. Au-delà d'aider et de soutenir la prise de conscience et la modification des comportements à risque, il s'agit pour les pouvoirs publics d'accompagner les populations vers des choix bénéfiques à leur santé en permettant de distinguer facilement les produits sains par un label ou un code visuel, mais aussi en incitant les industriels à réduire les ingrédients nocifs à la santé dans leurs préparations alimentaires.

Dans une même approche, l'activité physique peut être influencée par la disponibilité et l'accessibilité d'espaces récréatifs, sportifs et par l'habitude construite dès l'enfance et influencée par le modèle parental. Les services d'urbanisation sont des partenaires de la prévention du diabète ; l'urbanisation moderne peut, de frein, devenir un atout de l'activité sportive et physique courante.

L'école, organisée pour améliorer l'alimentation et promouvoir l'activité physique, est en capacité de contribuer à un environnement engagé dans la promotion de la santé.

Pour être pérennes, ces changements progressifs impliquent des stratégies globales d'intervention. Un environnement propice à un mode de vie sain est à élaborer et accompagner par les politiques afin d'offrir de manière permanente des choix non seulement salutaires à la santé, mais aussi faciles à faire. Un accès facilité aux transports actifs, le développement des installations sportives, la valorisation des activités physiques accessoires et de l'alimentation saine, le coût ajusté des aliments nocifs à la santé et l'étiquetage nutritionnel permettant de différencier simplement et rapidement les produits sains des produits nocifs sont reconnus pour inciter les populations à adopter des comportements favorables à la santé et prévenir la survenue d'un diabète et autres maladies non transmissibles. Les populations à faible niveau socio-économique doivent être spécifiquement visées par ces approches communautaires car leur accès aux aliments sains et à l'activité

physique organisée et accompagnée est plus limitée. Outre l'approche populationnelle des interventions en santé, cibler les groupes à risque apporte en effet des résultats bénéfiques sur la prévention du diabète.

Ceci sous-entend une collaboration dans les différents domaines de la santé, de l'agriculture, du commerce, de l'industrie, des transports et de l'urbanisme. Ces collaborations peuvent être initiées ou renforcées par le pouvoir législatif.

L'essor des maladies chroniques commande des actions ciblées vers une prévention et un management plus efficaces. Dans le domaine de la **prévention secondaire et tertiaire** du diabète à travers son dépistage et sa surveillance, les études présentées dans ce document ont conclu à un défaut de cette prévention.

A propos du dépistage du diabète suite à un diabète gestationnel, notre étude marque l'intérêt de l'évaluation à une échelle populationnelle qui permet d'estimer l'ampleur des efforts à accomplir et d'ajuster la politique de prévention à l'échelle nationale. Seule une femme sur deux bénéficie d'une recherche d'anomalie glucidique dans l'année suivant la grossesse marquée par un diabète gestationnel et moins d'une femme sur cinq bénéficie de ce dépistage dans les trois mois après l'accouchement alors qu'est en jeu le diagnostic d'un diabète de type 2 antérieur à la grossesse, non connu jusqu'alors. Une meilleure coordination entre les professionnels de la grossesse et les autres professionnels de santé, un dossier électronique commun peuvent être les vecteurs d'une communication améliorée, connue pour promouvoir ce dépistage.

Après un infarctus du myocarde, le dépistage dans la population générale reste faible. Nous avons pu conclure que profiter de la réadaptation cardiaque est efficace pour améliorer l'observance et dépister les anomalies de la glycorégulation.

La surveillance du diabète par HbA1c est faible en population générale : 30% des patients ne bénéficient d'aucun test d'HbA1c sur une période d'étude de 9 ou 12 mois. Après un Accident Vasculaire Cérébral, notre étude a pu mettre en évidence des freins à la surveillance du diabète : âge et nature de l'événement, et au-delà poids des séquelles. La part des personnes ne bénéficiant d'aucun test peut alors augmenter jusqu'à 46%, le suivi recommandé s'applique à une personne sur cinq. Pourtant, la survenue d'un AIT semble agir comme un signal d'alerte : le suivi recommandé est plus fréquent que chez les personnes atteintes de diabète qui n'ont pas eu d'AVC. L'amélioration du suivi se relève donc accessible. Il s'agit probablement de travailler sur les représentations, sur un partenariat confiant entre les professionnels de santé, les patients et les aidants pour qui la charge peut se voir décupler.

Les questions de la culture de la prévention et de la qualité des soins sont sous-jacentes à ces résultats. Améliorer la qualité des soins implique, bien sûr, d'inscrire la standardisation et la diffusion des bonnes pratiques, des feedbacks sur la performance pour une culture qualité continue, et donc d'amélioration continue. Selon l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), la voie de l'amélioration de la qualité des soins passe également par un changement fondamental des systèmes de soins qui doivent s'appuyer sur les soins primaires et le partenariat avec les patients. A l'heure de la diminution des lits d'hospitalisation et de la durée des séjours, investir dans le secteur des soins primaires semble impératif. D'ailleurs, la Loi de modernisation de notre système de santé du 26 Janvier 2016 mentionne au chapitre 1<sup>er</sup> du titre II la volonté de « promouvoir les soins primaires » [259].

S'il est organisé et coordonné, le secteur des soins primaires est apte à prévenir certaines hospitalisations, la multiplication d'actes ou de consultations, le recours aux services d'urgence. La coordination implique des pratiques et une collaboration pluridisciplinaires en santé physique comme en santé mentale alors que la détérioration de cette dernière alimente les comportements à risque et les maladies chroniques.

S'il est organisé pour soutenir et éduquer à la santé, le secteur des soins primaires est apte à faire prendre conscience de comportements à risque, d'inciter au dépistage ou diagnostic précoces, de minimiser l'impact et les complications des maladies chroniques. Ce dernier objectif n'est accessible qu'à travers un véritable partenariat avec les usagers du système de santé.

Promouvoir les droits et la sécurité des patients, leur donner le pouvoir de faire les choix les plus adaptés à leur santé par une information sanitaire accessible et compréhensible dans des échanges horizontaux construit ce partenariat. La notion de démocratie sanitaire à un niveau individuel prend alors tout son sens, dans le colloque singulier entre le patient et le soignant reconnaissant la capacité du patient « à intervenir pour soi-même au nom de sa responsabilité » [260]. Du « patient-profane », « sujet ignorant d'un traitement décidé et prescrit par un autre », en passant par l'« auto-soignant » à qui la médecine concède une autonomie partielle pour la gestion de certains soins, le « patient contemporain » devient co-acteur et décisionnaire, partenaire des experts médicaux et politiques et garant de la qualité des soins dans un système contraint [259,261].

Renforcer les soins primaires dans ce sens invite à envisager les soins primaires comme une organisation, ouvrant alors la porte aux théories de l'amélioration continue à l'œuvre dans les organisations actuelles, y compris celles de la santé. La promotion de la santé ne s'y trompe pas, le Cadre de Référence sur les Compétences pour la Promotion de la Santé reprend des

domaines spécifiques tels que le fait de soutenir le changement, le travail en partenariat, la communication, le leadership. Les nouvelles compétences en promotion de la santé s'assimilent à celles traditionnellement à l'œuvre dans le management [262].

Renforcer les soins primaires, c'est probablement réviser le mode de financement de la médecine de soins primaires, essentiellement à l'acte en France. Ce temps prolongé de consultation et le temps de coordination hors consultation rejoignent l'idée d'un financement partiel à la capitation, bien que le choix récent se porte sur une modulation des tarifs dans le cas de consultations dites complexes et très complexes. La rémunération par forfait a le mérite d'induire un besoin d'évaluation. Maintenir la qualité des soins et du système de soins, c'est aussi assurer sa transparence en mettant à disposition des informations fiables.

La promotion de la santé peut s'appuyer sur un plaidoyer qui traduit les besoins individuels en enjeux sociaux. Selon la Charte d'Ottawa en 1986, il est d'ailleurs impératif à celle-ci. Pour réaliser des changements dans les politiques, les structures et les populations, cette stratégie politique de la santé vise à créer des coalitions entre communautés, gouvernement, professionnels et individus [33]. Pour une action globale sur le diabète, en prenant en compte tant les besoins et attentes en santé que les contraintes économiques, le **plaidoyer** semble l'outil adapté. Au niveau macro-politique, l'objectif peut être de modifier les conditions de vie en facilitant l'accès à une vie saine. Au niveau individuel, renforcer les individus par l'éducation et la construction d'un partenariat constitue une voie à envisager.

En théorie, le plaidoyer a un rôle stratégique et a pour finalité un changement systémique, cherchant à influencer les décisions qui vont modifier le milieu de vie. Dans le champ du diabète, il incite à une coalition d'intérêt entre des acteurs multiples, d'horizons variés tant publics que privés, ayant une compréhension du problème fondamentalement différente pouvant aller jusqu'à un conflit de valeur. Les données probantes offrent l'opportunité de créer une communauté d'intérêt. En mettant en exergue une réalité complexe, elles aident à mesurer l'ampleur du phénomène, à le comprendre, à appréhender les répercussions tant humaines que financières. A l'heure des décisions, elles aident à définir des priorités et des stratégies, réduisent l'étendue des choix pour un développement, une mise en œuvre plus rapide. En éclairant le problème de santé publique et en exprimant les besoins de la population, le plaidoyer qui repose sur des données « de vie réelle » plus rapidement à disposition grâce aux données numérisées, formalise une politique publique affichée et une

implication de l'ensemble des partenaires en vue de « l'élaboration et la mise en œuvre de la politique de santé, dans un esprit de dialogue et de concertation ».

# Conclusion

Les systèmes de santé sont soumis à des pressions sans précédent du fait du vieillissement des populations, et de l'augmentation forte des maladies chroniques dans un contexte économique contraint. Préserver la performance du système implique une attention particulière vis-à-vis de la prévention, la surveillance et le management des maladies chroniques rendant nécessaire les connaissances solides, fiables et actualisées dans ces domaines.

Depuis plusieurs années, les bases de données de grand volume se sont multipliées dans le domaine de la santé. Au niveau international, les gouvernements et agences décisionnaires vont jusqu'à donner une certaine forme de priorité à ces bases qu'ils désignent comme un outil pouvant permettre d'améliorer les soins aux patients et l'efficacité des services médicaux.

Le diabète constitue une des quatre principales maladies chroniques. Par son poids sur l'individu, la famille, la société et le système de santé, il représente un enjeu sanitaire majeur.

Nous avons entrepris d'étudier la prévention, la surveillance et l'évaluation des complications du diabète à partir des bases de données médico-administratives françaises.

A partir de données issues de la pratique courante, nous avons pu observer que les progrès à accomplir sont conséquents dans ces domaines. Le dépistage du diabète est peu réalisé pour des populations spécifiquement ciblées comme à risque, la surveillance peut être perturbée par des comorbidités pour lesquelles un contrôle glycémique est primordial pour éviter les récurrences.

Agir sur le diabète mérite une approche globale qui change les perspectives à différents points de vue. L'approche sanitaire peut s'enrichir des domaines du management et d'un partenariat interprofessionnel renforcé qui s'étend jusqu'aux patients et aidants. Cette approche holistique se verrait renforcée par un plaidoyer qui offre aux professionnels de santé la possibilité de s'appuyer sur des actions communes, coordonnées et qui met à l'œuvre une politique de santé facilitant les choix propices à la santé.

Pour une prise de décision factuelle, la communauté scientifique se trouve engagée à maîtriser les forces et limites des bases de données médico-administratives et des designs d'étude qui y sont liés. Il s'agit de changer les modes de pensée : les études observationnelles et les essais cliniques contrôlés sont deux formes complémentaires qui garantissent que les résultats des essais cliniques sont transposables en population générale. Il s'agit également de maîtriser de nouveaux outils technologiques et statistiques, d'acquérir de nouvelles compétences pour éviter des interprétations erronées et les décisions néfastes qui pourraient en découler. Certains diront que nous sommes au seuil de l'âge d'or des données « de vie réelle », cette

perspective peut devenir réalité si l'accès aux données est étendu, leurs méthodes d'analyse sont perfectionnées, la connexion entre les bases est développée, la transparence sur la validité et les limites est préservée ou améliorée et si les conditions au respect de la vie privée sont remplies.

En parallèle, dans une approche globale, d'autres formes de connaissances peuvent venir enrichir les données épidémiologiques. L'OMS et de nombreux pays ont complètement revu leur vision de la santé publique qu'ils considèrent désormais davantage sous l'angle de la santé et du bien-être que de la mortalité et des maladies. Pour que l'information sanitaire rende compte de cette évolution, elle devra accorder plus de place aux données subjectives et qualitatives. Confrontés au vieillissement de la population et à une augmentation croissante du poids des maladies chroniques et des multi-morbidités, il devient indispensable de traiter en parallèle les questions liées à des sujets tels que l'autonomie, la prise en charge des maladies, la qualité de vie, le bien-être et leurs déterminants.

## Bibliographie

- [1] Organisation Mondiale de la Santé (2016). Rapport Mondial Sur le Diabète. Genève: Organisation Mondiale de la Santé.
- [2] InVS. Dossier thématique « Etude ENTRED 2007-2010 ». Consulté le 12/06/2017, disponible à <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-metropole>
- [3] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire. 2010. Consulté le 12/05/2017, disponible à [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=102](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=102)
- [4] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Société francophone du diabète. [Gestational diabetes]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2010; 39(8 Suppl 2):S139, S338–S342
- [5] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet. 2011;378(9785):31-40.
- [6] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 87: 4–14.
- [7] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94:311–21.
- [8] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4\*4 million participants. Lancet. 2016;387(10027) :1513-30.
- [9] Atlas du diabète de la Fédération Internationale du Diabète. 7<sup>ème</sup> Edition. 2015. Consulté le 12/06/2017, disponible à <http://www.diabetesatlas.org/>
- [10] Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(27-28):586-91
- [11] Inserm, Kantar health, Roche. ObEpi, Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité ObEpi. 2012. consulté le 12/06/2017, disponible à [http://www.roche.fr/content/dam/roche\\_france/fr\\_FR/doc/obepi\\_2012.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf)
- [12] Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;30-31.

- [13] Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleka A, Malon A, et al. A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed in France in 18- to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. *Diabet Med.* 2011;28:583-89.
- [14] Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, Guerrero R, Villalpando S, Ridaura RL, et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ.* 2011;89(3):172-83.
- [15] Beagley J, Guariguata I, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014;103(2):150-60.
- [16] Organisation mondiale de la Santé-Bureau régional de l'Europe. Plan d'action pour la mise en œuvre de la Stratégie européenne contre les maladies non transmissibles (prévention et lutte) 2012-2016. 2011. Consulté le 14/06/2017, disponible à [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/174628/e96638-Fre.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/174628/e96638-Fre.pdf?ua=1)
- [17] Fosse S, Romon I, Druet C, Fagot-Campagna A. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Rapport méthodologique. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 73 p.
- [18] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
- [19] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino Rb sr, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;115:1544-50.
- [20] Grimaldi A, Heurtier A. Epidémiologie des complications cardio-vasculaires du diabète. *Diabetes Metab.* 1999;25(3) :12-20.
- [21] Agence de la biomédecine. REIN Rapport annuel 2011. Réseau, épidémiologie, information, néphrologie. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2011. Disponible à [http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_reinvdef.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_reinvdef.pdf)
- [22] Bringer J. Éditorial. Complications sévères du diabète et suivi des examens recommandés en France : progrès, insuffisances et disparités. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(34-35):618.
- [23] Fosse S, Harteman-heurtier A, Jacqueminet S, Mouquet MC, Oberlin P, Fagot-Campagna A. Évolution du taux d'incidence des amputations de membre inférieur chez les personnes diabétiques, et devenir à 3 ans des personnes diabétiques amputées, selon les données du PMSI. *Diabetes Metab.* 2010 ;10(1):A26.

[24] Fosse-Edort S, Mandereau-bruno L, Harteman-heurtier A. Les hospitalisations pour complications podologiques chez les personnes Diabétiques traitées pharmacologiquement en France en 2013. BEH. 2015; 34-35638-44

[25] Emerging Risk Factors collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;237(9733):2215-22.

[26] World Health Organization, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Consulté le 28/05/2017, disponible à [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf)

[27] Morel A, Lecoq G, Jourdain-Menninger. Evaluation de la prise en charge du diabète Tome 2 Annexes. 2012. Consulté le 03/07/2017, disponible à [http://www.leciss.org/sites/default/files/RM2012-033P\\_Diabete\\_RAPPORT\\_TOME\\_II\\_ANNEXES.pdf](http://www.leciss.org/sites/default/files/RM2012-033P_Diabete_RAPPORT_TOME_II_ANNEXES.pdf)

[28] Institut de veille sanitaire, Bourdel-Marchasson I, Tulon A, Erpelding ML, Lecomte P, Vexiau P, et al. La qualité de vie des diabétiques de type 2 vivant en France métropolitaine : de multiples facteurs associés. Entred 2007. BEH 2011;(2):15-9.

[29] Schunk M, P. Reitmeier P, Schipf S, Völzke H, Meisinger C, B. Thorand B, et al. Education and Psychological Aspects Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. Diabetic medicine. 2011; 29: 646–653

[30] Smith-Spangler CM, Bhattacharya J, Goldhaber-Fiebert JD. Diabetes, its treatment, and catastrophic medical spending in 35 developing countries. Diabetes Care. 2012;35:(2)319–326.

[31] Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: A global systematic review. PharmacoEconomics. 2015;33(8): 811–31.

[32] Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The global economic burden of noncommunicable diseases (Working Paper Series). Geneva: Harvard School of Public Health and World Economic Forum; 2011.

[33] Organisation mondiale de la santé. Charte d'Ottawa pour la promotion de la santé. Première conférence internationale sur la promotion de la santé, Ottawa (Canada). 17-21 novembre 1986.

[34] Organisation mondiale de la santé. Investir dans la santé mentale. 2004. Consulté le 15/06/2017, disponible à [http://www.who.int/mental\\_health/media/en/InvMHBr8.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/InvMHBr8.pdf)

[35] Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2007;30(3):744-52.

- [36] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Programme national Nutrition Santé 2011-2015. Consulté le 28/06/2017, disponible à [http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/pnns\\_2011-2015-2.pdf](http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/pnns_2011-2015-2.pdf)
- [37] Santé Publique France. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN 2014-2016). Volet nutrition. Chapitre activité physique et sédentarité. Université Paris 13. Septembre 2017. Disponible à <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2017/Etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-Esteban-2014-2016-Chapitre-Activite-physique-et-sedentarite>
- [38] Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé- Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Octobre 2014. Consulté le 18/06/2017, disponible à [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v\\_referentiel\\_2clics\\_diabete\\_060215.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf)
- [39] Hirtzlin I, Fagot-Campagna A, Girard-Le Gallo I, Vallier N, Poutignat N, Weill A, Le Laidier S. Dépistage du diabète : les données de l'Échantillon permanent des assurés sociaux, 2000-2001. *Rev Epidemiol Santé Publ.* 2004;52:119-26.
- [40] Billionnet c, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017;60(4):636-44.
- [41] Feig DS, Hwee J Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1590-6.
- [42] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Care.* 2002;25(10):1862–1868.
- [43] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773–9.
- [44] Noctor E, Crowe C, Carmody LA et al. ATLANTIC-DIP: prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria. *Acta Diabetol.* 2015;52(1):153–160.
- [45] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland. Management of diabetes. Quick Reference Guide March 2010. [Internet]. Disponible à <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg116.pdf>.
- [46] Damm P, Ovesen P, Andersen LL et al. Clinical guidelines for gestational diabetes mellitus. [Internet]. Disponible à <http://www.endocrinology.dk/kliniske%20retningslinier%20-%20GDM.pdf>.

- [47] Simmons D, McElduff A, McIntyre HD, Elrishi M. Gestational diabetes mellitus: NICE for the US ? A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines with the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *Diabetes Care*. 2010;33(1):34–37.
- [48] De Micheli A. Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary : diabete Italia, AMD associazione medici diabetologi, SID Societa` Italiana di Diabetologia. *Acta Diabetol*. 2008 ;45(2):107-127.
- [49] Carson MP, Frank MI, Keely E. Original research : postpartum testing rates among women with a history of gestational diabetes—systematic review. *Prim Care Diabetes*. 2013;7(3):177–186.
- [50] Nielsen KK, Kapur A, Damm P, de Courten M, Bygbjerg IC. From screening to postpartum follow-up—the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:41.
- [51] Kim C, Tabaei BP, Burke R et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health*. 2006;96(9):1643–1648.
- [52] Shah BR, Lipscombe LL, Feig DS, Lowe JM. Missed opportunities for type 2 diabetes testing following gestational diabetes: a population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(12):1484–1490.
- [53] Chamberlain C, McLean A, Oats J et al. Low rates of postpartum glucose screening among indigenous and nonindigenous women in Australia with gestational diabetes. *Matern Child Health J*. 2015;19(3):651–663.
- [54] Hunt KJ, Conway DL. Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):404.e1–404.e6.
- [55] Olesen CR, Nielsen JH, Mortensen RN et al. Associations between follow-up screening after gestational diabetes and early detection of diabetes—a register based study. *BMC Public Health*. 2014;14:841.
- [56] Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. Gaps in diabetes screening during pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):61–68.
- [57] Clark HD, van Walraven C, Code C, Karovitch A, Keely E. Did publication of a clinical practice guideline recommendation to screen for type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice ? *Diabetes Care*. 2003;26(2):265–268.
- [58] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Rapport 2015. Consulté le 12/06/2017, à [http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds\\_v11\\_16032015.pdf](http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds_v11_16032015.pdf)

- [59] Vergès B, Zeller M, Dentan G, Beer JC, Laurent Y, Janin-Manificat, et al. Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2136—40.
- [60] Conaway DG, O’Keefe JH, Reid KJ, Spertus J. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:363-5.
- [61] Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-4.
- [62] Haute Autorité de Santé. Programme infarctus 2007-2010. « Ensemble, améliorons la prise en charge de l’infarctus du myocarde ». Bilan 2009. Consulté le 03/07/2017, disponible à [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/etape3\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/etape3_vf.pdf)
- [63] Vergès B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattan S, Cosson E, et al. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(4):239-53.
- [64] Morel A, Lecoq G, Jourdain-Menninger D. Evaluation de la prise en charge du diabète. Tome I rapport. Avril 2012. Consulté le 17/06/2017, disponible à <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000256.pdf>
- [65] The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
- [66] Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot-Campagna A, Weill A, Rudnichi A, et al. , pour le comité scientifique d’Entred 2007-2010. Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. *Bull Epidémiol Hebd.* 2009;(42-43):455-60.
- [67] Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L. Suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France en 2013. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(34-35):645-54
- [68] Institut National de Veille Sanitaire. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. Disponible à [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=9074](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9074)
- [69] World Health Organisation. Global Action Plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Disponible à [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1)

- [70] Busse R, Geissler A, Quentin W, Wiley M. *Diagnosis-Related Groups in Europe. Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals*. Open University Press. European Observatory on Health Systems and Policies Series. Consulté le 15/06/2017, disponible à [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/162265/e96538.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/162265/e96538.pdf)
- [71] McCubbin, M., Labonte, R., and Dallaire, B. (2001). *Advocacy for healthy public policy as a health promotion technology*. Centre for Health Promotion (on-line archives). Consulté le 19/06/2017, disponible à <http://www.utoronto.ca/chp/symposium.htm>
- [72] Kaufner Christoffel K. Public Health Advocacy: Process and Product. *Am J Public Health*. 2000 May;90(5):722–726
- [73] France. Loi n°91-748 du 31 Juillet 1991 portant réforme hospitalière. JORF du 2 Aout 1991.
- [74] France. Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004. Journal officiel, 2003-12-19, n° 293, 46 p.
- [75] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Manuel des groupes homogènes de malades. Version 2016 de la classification. Fascicule spécial n°2016/5 bis. Mars 2016.
- [76] France. Décret n°2011-1209 du 29 septembre 2011 modifiant les dispositions relatives au contrôle de la tarification à l'activité. JOFR n°0227 du 30 septembre 2011 page 16449.
- [77] ATIH. Guide du contrôle externe MCO. Mai 2012. Disponible à [http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1882/Guide\\_Control\\_Ext\\_Ext\\_MCO\\_Mai\\_2012\\_1.pdf](http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1882/Guide_Control_Ext_Ext_MCO_Mai_2012_1.pdf)
- [78] Bras PL, Loth A. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé. Septembre 2013. Disponible à [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_donnees\\_de\\_sante\\_2013.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_donnees_de_sante_2013.pdf)
- [79] Polton D, Ricordau P. Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011. CNAMTS. 30 Mars 2011. Disponible à [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le\\_SNIIRAM\\_et\\_les\\_bases\\_de\\_donnees\\_de\\_l\\_Assurance\\_Maladie\\_en\\_2011.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_SNIIRAM_et_les_bases_de_donnees_de_l_Assurance_Maladie_en_2011.pdf)
- [80] France. Loi no 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999. JORF n°300 du 27 décembre 1998 page 19646.
- [81] France. Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. JORF n°0187 du 13 août 2013 page 13791.
- [82] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merliere Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Pub*. 2010;58:286–290.

- [83] Quantin C, caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Etude des algorithmes de définition de pathologies dans le système national d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Aout 2015. Disponible à [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Rapport\\_Etude\\_algorithmes\\_partie1.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_Etude_algorithmes_partie1.pdf)
- [84] Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaitre M, et al. Le réseau REDSIAM (Réseau données Sniiram)-Spécial REDSIAM. *Rev Epidemiol Sante Pub.* 2017;65:S144-49.
- [85] Golberg M. Favoriser l'utilisation du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). *Rev Epidemiol Sante Pub.* 2017;65:S141-43.
- [86] Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G et al (2015) Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur Respir J* 46(2):503–511 32.
- [87] Lainay C, Benzenine E, Durier J et al (2015) Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke* 46(1):190–196.
- [88] Lorgis L, Cottenet J, Molins G et al (2013) Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation* 127(17):1767–1774.
- [89] Couris CM, Polazzi S, Olive F, et al. Breast cancer incidence using administrative data: correction with sensitivity and specificity. *J Clinical Epidemiol.* 2009;62(6):660–66.
- [90] Quantin C, Benzenine E, Fassa M, et al. Evaluation of the interest of using discharge abstract databases to estimate breast cancer incidence in two French departments. *Stat J IAOS.* 2012;28:73–85.
- [91] Remontet L, Mitton N, Couris CM, et al. Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases? *Eur J Epidemiol.* 2008;23(10):681–688.
- [92] Uhry Z, Colonna M, Remontet L, et al. Estimating infranational and national thyroid cancer incidence in France from cancer registries data and national hospital discharge database. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(9):607–614.
- [93] Quantin C, Benzenine E, Ferdynus C, et al. Advantages and limitations of using national administrative data on obstetric blood transfusions to estimate the frequency of obstetric hemorrhages. *J Public Health (Oxf).* 2013;35(1):147–156.
- [94] Quantin C, Benzenine E, Hagi M, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol.* 2012;2012:298369.
- [95] Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A et al (2014) Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 43(9):680–690.

[96] Goueslard K, Revert M, Pierron A et al (2016) Evaluation of the metrological quality of medico-administrative data for perinatal indicators: a pilot study. *J Community Med Health Educ* 6:437.

[97] CNAMTS. Méthodologie générale de la cartographie des pathologies développée par la CnamTS pour les années 2012-2013-2014 (version dite G3 de la cartographie). Mise à jour Juillet 2016. Disponible à [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Cartographie\\_des\\_pathologies\\_\\_methode\\_detaillee.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Cartographie_des_pathologies__methode_detaillee.pdf)

[98] Grosclaude P, Dentan C, Tretarre B, Velten M, Fournier E, Molinié F. Utilité des bases de données médico-administratives pour le suivi épidémiologique des cancers. Comparaison avec les données des registres au niveau individuel. *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;5-6:63-67.

[99] Lauzeille D, Dentan C, Grosclaude P, Marchand JL, Chérié-Challine L. Les données d'exonération du ticket modérateur pour affections de longue durée (ALD), source potentielle pour la surveillance des cancers d'origine professionnelle ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;5-6:68-71.

[100] Martin-Latry K, Bégau. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:256-65] + CNAMTS. Rubrique SNIIRAM dans Statistiques et publications/ameli.fr. 2014. Disponible à [http://www.iresp.net/files/2014/05/Pr%C3%A9sentation\\_du\\_SNIIRAM\\_-\\_F%C3%A9vrier\\_2014\\_-\\_CNAMTS.pdf](http://www.iresp.net/files/2014/05/Pr%C3%A9sentation_du_SNIIRAM_-_F%C3%A9vrier_2014_-_CNAMTS.pdf)

[101] DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ (2014) Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS), 2007–2010. *Prev Chronic Dis* 11:E104

[102] Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2012;29(7):844-54.

[103] INSERM, DRESS. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements. Situation et évolution depuis 2010. Octobre 2017. Disponible à [http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016\\_rapport\\_complet.pdf](http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf)

[104] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:S11-61.

[105] Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ.* 4 janv 2017;356:i6538.

[106] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.

- [107] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. Disponible à [https://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf)
- [108] Bennett WL, Bolen S, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Performance Characteristics of Postpartum Screening Tests for Type 2 Diabetes Mellitus in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of women's health*. 2009;18(7):979-87.
- [109] Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis*. nov 2011;8(6):A124.
- [110] Kwong S, Mitchell RS, Senior PA, Chik CL. Postpartum diabetes screening: Adherence rate and the performance of fasting plasma glucose versus oral glucose tolerance test. *Diabetes care*. 2009;32(12):2242-4.
- [111] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. janv 2014;37 Suppl 1:S14-80.
- [112] Billionnet C, Weill A, Ricordeau P, Alla F, F. Alla, Mitanchez D, Hartemann A, Jacqueminet S. Diabète gestationnel et grossesse : données de la population française 2011. *Diabetes & Metabolism*. 2014;40(1):A15.
- [113] Cosson E, Bihan H, Vittaz L, Khiter C, Carbillon L, Faghfour F, et al. Improving postpartum glucose screening after gestational diabetes mellitus: a cohort study to evaluate the multicentre IMPACT initiative. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2015;32(2):189-97.
- [114] Bennett WL, Ennen CS, Carrese JA, Hill-Briggs F, Levine DM, Nicholson WK, et al. Barriers to and facilitators of postpartum follow-up care in women with recent gestational diabetes mellitus: a qualitative study. *J Womens Health* 2002. 2011;20(2):239-45.
- [115] Keely E, Clark H, Karovitch A, Graham I. Screening for type 2 diabetes following gestational diabetes: family physician and patient perspectives. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2010;56(6):558-63.
- [116] Chittleborough CR, Baldock KL, Taylor AW, Hague WM, Willson T, Martin W, et al. Long-term follow-up of women with gestational diabetes mellitus: the South Australian Gestational Diabetes Mellitus Recall Register. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50(2):127-31.
- [117] Clark HD, Graham ID, Karovitch A, Keely EJ. Do postal reminders increase postpartum screening of diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):634.e1-7.
- [118] Yarrington C, Zera C. Health Systems Approaches to Diabetes Screening and Prevention in Women with a History of Gestational Diabetes. *Curr Diab Rep*. déc 2015;15(12):114.

- [119] Calculer son risque à 10 ans de développer un diabète. Disponible à <https://www.diabecliv.com/vueFindrisc.php>
- [120] The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
- [121] Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendić S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–44.
- [122] Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880–90.
- [123] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/ AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):671–719.
- [124] Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD011273.
- [125] Vergès B, Patois-Vergès B, Cohen M, Lucas B, Galland-Jos C, Casillas JM. Effects of cardiac rehabilitation on exercise capacity in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabet Med*. 2004;21(8):889–95.
- [126] Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42(Suppl. 1):S3–6.
- [127] De Peretti C, Nicolau J, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Danet S, et al. Réadaptation cardiaque hospitalière après un infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;5:84-92.
- [128] Milani RV, Lavie CJ. Behavioral differences and effects of cardiac rehabilitation in diabetic patients following cardiac events. *Am J Med*. 1996;100:517-23.
- [129] Ettefagh L, Maleki M, Panahi A, Abdi M, Oskuie ME, Kermanshahi TZ, et al. The prevalence of impaired glucose metabolism in patients referred to cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33(1):42–6.
- [130] Boas Soja AM, Zwisler ADO, Melchior T, Hommel E, Torp-Pedersen C, Madsen M. Prevalence and characteristics of impaired glucose metabolism in patients referred to comprehensive cardiac rehabilitation: the DANSUK study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(5):784–90.

- [131] Russo N, Compostella L, Fadini G, Setzu T, Iliceto S, Bellotto F, et al. Prediabetes influences cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3):382–8.
- [132] Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016;15(9): 913-924.
- [133] O’Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet.* 2016;388(10046): 761–775.
- [134] Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(9): 501–12.
- [135] Peters SA, 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. *The Lancet.* 2014;383(9933):1973–1980.
- [136] Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The Age-Specific Quantitative Effects of Metabolic Risk Factors on Cardiovascular Diseases and Diabetes: A Pooled Analysis. Wang G, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e65174.
- [137] Collaboration APCS, others. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care.* 2003;26(2):360–366.
- [138] Icks A, Scheer M, Genz J, Giani G, Glaeske G, Hoffmann F. Stroke in the diabetic and non-diabetic population in Germany: relative and attributable risks, 2005–2007. *J Diabetes Complications.* 2011;25(2):90–6.
- [139] Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care.* 2005;28(2):355–359.
- [140] Kaarisalo MM, Rähkä I, Sivenius J, Immonen-Rähkä P, Lehtonen A, Sarti C, et al. Diabetes worsens the outcome of acute ischemic stroke. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(3):293–8.
- [141] Megherbi S-E, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby G-V, Tilling K, et al. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke: Data From the European BIOMED Stroke Project. *Stroke.* 2003;34(3):688–94.
- [142] Sprafka JM, Virnig BA, Shahar E, McGovern PG. Trends in diabetes prevalence among stroke patients and the effect of diabetes on stroke survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabet Med.* 1994;11(7):678–684.
- [143] Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund P-G. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. *Stroke.* 2014;45(6):1839–1841

- [144] Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Messig M, Samsa GP, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol*. 2011;68(10):1245–51.
- [145] Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1994;25(2):333-7.
- [146] Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29(12):2491–2500.
- [147] Walter N, Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R. Black, Dawn M. Bravata, Marc I. Chimowitz, Michael D. Ezekowitz, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236.
- [148] Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006 Jul;152(1):27–38.
- [149] American Diabetes Association A. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;29. Disponible à <http://search.proquest.com/openview/2d0d91a68758415d1a9992f2eada5e57/1?pq-origsite=gscholar>
- [150] Sidorenkov G, Haaijer-Ruskamp FM, de Zeeuw D, Denig P. A Longitudinal Study Examining Adherence to Guidelines in Diabetes Care According to Different Definitions of Adequacy and Timeliness. Ross JS, editor. *PLoS ONE*. 2011;6:e24278.
- [151] Rao DT, Sunio LK, Lo Y-J, Gossain VV. Comparison of the Adherence to the American Diabetes Association Guidelines of Diabetes Care in Primary Care and Subspecialty Clinics. *J Diabetes Metab. Disorders*. 2015;14:35.
- [152] De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetic Patients A comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care*. 2004;27:398–406.
- [153] Magnan EM, Gittelsohn R, Bartels CM, Johnson HM, Pandhi N, Jacobs EA, et al. Establishing chronic condition concordance and discordance with diabetes: a Delphi study. *BMC Fam Pract*. 2015;16:42.
- [154] Silvio E. Inzucchi, Richard M. Bergenstal, John B. Buse, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-1379.

- [155] Bouillet B, Vaillant G, Petit JM, Duclos M, Poussier A, Brindisi MC, et al. Are elderly patients with diabetes being overtreated in French long-term-care homes? *Diabetes Metab.* 2010;36:272-7.
- [156] Laird EA, Coates VE, Ryan AA, McCarron MO, Lyttle D, McCrum-Gardner E. Hypoglycaemia risk among a hospitalised stroke patient cohort: a case for increased vigilance in glucose monitoring. *J Clin Neurosci.* 2014;21:232-5.
- [157] Magnan EM, Palta M, Mahoney JE, Pandhi N, Bolt DM, Fink J, et al. The relationship of individual comorbid chronic conditions to diabetes care quality. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3:e000080.
- [158] Robson R, Lacey AS, Luzio SD, Van Woerden H, Heaven ML, Wani M, et al. HbA<sub>1c</sub> measurement and relationship to incident stroke. *Diabet Med.* 2016;33:459–62.
- [159] Giroud M, Hommel M, Benzenine E, Fauconnier J, Béjot Y, Quantin C, et al. Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *Eur Neurol.* 2015;74:92–9.
- [160] World Health Organisation. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011.
- [161] Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine.* 2008;358(19), 1991–2002.
- [162] Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y, *et al.* Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(9):164-73.
- [163] Banerjee M, Cruickshank JK. Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(11):596–603.
- [164] Garovic V, Hayman S. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2003;11(3):613–22.
- [165] Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Womens Health (Lond Engl).* 2014;10(1):91–108.
- [166] Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, Suvanto E. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation.* 2013;127(6):681–90.
- [167] Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001;357(9273):2002–6.
- [168] Lind JM, Hennessy A, McLean M. Cardiovascular disease in women: the significance of hypertension and gestational diabetes during pregnancy. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29:447–53.

- [169] Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2009;181:371–6.
- [170] Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1668–9.
- [171] Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2078–83.
- [172] Archambault C, Arel R, Filion KB. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease: a scoping review. *Open Med*. 2014;8(1):e1–9.
- [173] Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, Lewis CE. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the coronary artery risk development in young adults study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000490.
- [174] Li JW, He SY, Liu P, Luo L, Zhao L, Xiao YB. Association of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:132.
- [175] Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos SF. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:2111–5.
- [176] Göbl C, Bozkurt L, Yarragudi R, Prikoszovich T, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A, Koppensteiner R. Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to impaired carbohydrate metabolism following pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:138.
- [177] Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, Kosowski M. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med*. 2006;3(2):131–58.
- [178] Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):43–52.
- [179] Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3983–8.
- [180] Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):251–60.

- [181] Karoli R, Siddiqi Z, Fatima J, Shukla V, Mishra PP, Khan FA. Assessment of noninvasive risk markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with previous history of gestational diabetes mellitus. *Heart Views*. 2015;16(1):13–8.
- [182] ATIH. Fascicule V Gynécologie Obstétrique. Disponible à [http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1288/fascicule\\_5\\_maj\\_2011gynobs.pdf](http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1288/fascicule_5_maj_2011gynobs.pdf).
- [183] De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Trends in annual incidence of hospitalized myocardial infarction in France from, 2002 to 2008. *BEH InVS*. 2012;2012:41.
- [184] De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Bejot Y, Giroud M, Schnitzler A, Woimant F. Trends in annual incidence of hospitalized stroke in France from, 2002 to 2008. *BEH InVS*. 2012;10–11:125.
- [185] Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, Prunet C, Mouquet MC, Fresson J, Blondel B. Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(9):680–90.
- [186] Bentley-Lewis R, Powe C, Ankers E, Wenger J, Ecker J, Thadhani R. Effect of race/ethnicity on hypertension risk subsequent to gestational diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1364–70.
- [187] Freibert SM, Mannino DM, Bush H, Crofford LJ. The association of adverse pregnancy events and cardiovascular disease in women 50 years of age and older. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(2):287–93.
- [188] Fadl H, Magnuson A, Östlund I, Montgomery S, Hanson U, Schwarcz E. Gestational diabetes mellitus and later cardiovascular disease: a Swedish population based case—control study. *BJOG*. 2014;121:1530–7.
- [189] Brazeau AS, Leong A, Meltzer SJ, Cruz R, DaCosta D, Hendrickson-Nelson M, Joseph L, Dasgupta K, MoMM study group. Group-based activities with on-site childcare and online support improve glucose tolerance in women within 5 years of gestational diabetes pregnancy. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;30(13):104.
- [190] Spaan J, Peeters L, Spaanderman M, Brown M. Cardiovascular risk management after a hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertension*. 2012;60:1368–73.
- [191] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):S11-S66.
- [192] Mai Q, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD, Preen DB. Mental illness related disparities in diabetes prevalence, quality of care and outcomes: a population-based longitudinal study. *BMC Medicine*. 2011; 9:118
- [193] Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1067–1075

- [194] Andrade SE, Lo JC, Roblin D, et al. Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2011;128:1135–1141
- [195] Maglione M, Maher AR, Hu J, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. Comparative effectiveness review no. 43 [report online], September 2011. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality. Consulté le 14/03/2017, Disponible à [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/150/786/CER43\\_Off-LabelAntipsychotics\\_execsumm\\_20110928.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/150/786/CER43_Off-LabelAntipsychotics_execsumm_20110928.pdf).
- [196] Becker T, Hux J. Risk of Acute Complications of Diabetes Among People With Schizophrenia in Ontario, Canada. *Diabetes Care*. 2011;34:398-402.
- [197] Goldberg RW, Kreyenbuhl JA, Medoff DR, Dickerson FB, Wohlheiter K, Juan Fang L, et al. Quality of Diabetes Care Among Adults With Serious Mental Illness. *Psychiatric Services*. 2007;58:536-43.
- [198] Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2398–403.
- [199] Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med*. 2002;32:235–47.
- [200] Galler A, Bollow E, Meusers M, Bartus B, Näge A, Haberland H, et al. German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Competence network Diabetes Mellitus. Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes with and without antipsychotic medication: analysis from the nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV). *Diabetes Care*. 2015;38(6):1051-7.
- [201] Wu LT, Ghitza UE, Batch BC, Pencina MJ, Rojas LF, Goldstein BA, et al. Substance use and mental diagnoses among adults with and without type 2 diabetes: Results from electronic health records data. *Drug Alcohol Depend*. 2015;156:162-9.
- [202] Coldefy M, Nestrigue C, Or Z. Étude de la faisabilité sur la diversité des pratiques en psychiatrie - rap1896.pdf [Internet]. 2012 [cité 13 sept 2016] p. 57. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2012/rap1896.pdf>
- [203] Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005 Nov; 43(11): 1130-9.
- [204] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validation the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676-82.
- [205] Gourier-Frery C, Chan Chee C, Beltzer N. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. *European Psychiatry*. 2014;29(8):625-32.

- [206] Chwastiak LA, Davydow DS, McKibbin CL, Schur E, Burley M, McDonnell MG, et al. The Impact of Serious Mental Illness on the Risk of Rehospitalization among Patients with Diabetes. *Psychosomatics*. 2014;55(2):134–143.
- [207] Rewers A, Chase HP, Mackensie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of Acute Complications in Children With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2002 ;287(19):2511-18.
- [208] El-Mallakh P. Doing My Best: Poverty and Self-Care Among Individuals With Schizophrenia and Diabetes Mellitus. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2007; 21(1):49-60.
- [209] Blixen CE, Kanuch S, Perynski AT, Thomas C, Dawson NV, Sajatovic M. Barriers to Self-Management of Serious Mental Illness and Diabetes. *Am J Health Behav*. 2016;40(2):194-204.
- [210] Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn E, et al. Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *JGIM*. 2011;26(10):1175-82.
- [211] Pompili M, Lester D, Innamorati M, De Pisa E, Amore M, Ferrara C, et al. Quality of Life and Suicide Risk in Patients With Diabetes Mellitus. *Psychosomatics*. 2009;50:(1):16-23.
- [212] Pompili M, Forte A, Lester D, Erbuto D, Rovedi F, Innamorati M, et al. Suicide risk in type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;76: 352–60.
- [213] Boileau P, Aboumrads B, Bougnères P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:430–1.
- [214] Bougnères P, Boileau P, Aboumrads B. Secret Insulin-Injection Syndrome among Adolescents with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2516-7.
- [215] Shin JH, Haynes RB, Johnston ME. Effect of problem-based, self-directed undergraduate education on long-life learning. *Can Med Assoc J*. 1993;148:99-76.
- [216] De La Laurencie A, Laville F, Sachwald F. Le positionnement de la France dans le domaine de la recherche biomédicale à travers ses publications scientifiques. In : *État de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en France - 49 indicateurs* [en ligne]. KABLA-LANGLOIS Isabelle (dir.). Paris : Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2017 (10e éd.), fiche 48 [Consulté le 08/09/2017]. ISBN 978-2-11-152030-1. Disponible à : [https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/10/EESR10\\_R\\_48-le\\_positionnement\\_de\\_la\\_france\\_dans\\_le\\_domaine\\_de\\_la\\_recherche\\_biomedicale\\_a\\_travers\\_ses\\_publications\\_scientifiques.php](https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/10/EESR10_R_48-le_positionnement_de_la_france_dans_le_domaine_de_la_recherche_biomedicale_a_travers_ses_publications_scientifiques.php)
- [217] Haeffner-Cavaillon N. Benchmarking dans le domaine de la recherche biomédicale. Etude réalisée à partir des données du centre d'études de la science et de la technologie Suisse (CEST-années 1994 à 1999. 2004. consulté le 08/09/2017. Disponible à : <https://www.eva2.inserm.fr/EVA/jsp/Bibliometrie/Doc/Benchmarking.pdf>

- [218] Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. evidence-Based Medicine. A new journal to help doctors identify the information they need. *BMJ*. 1995;310:1085-6.
- [219] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-Based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2.
- [220] Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. La compétence du clinicien à l'ère de la médecine fondée sur les niveaux de preuve et de la décision partagée avec les patients. *EBM Journal* 2003;34:5-8.
- [221] Sackett D. De la nécessité d'une médecine basée sur des faits prouvés. *EBM Journal*. 1996;1:5-6.
- [222] Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1992 Nov 4;268(17):2420-5.
- [223] Laurent C, Baudry J, Berriet-Sollic M, Kirsch M, Perraud D, Tinel B, Ricroch A. « Pourquoi s'intéresser à la notion d' « evidence-based policy » ? ». *Revue Tiers Monde*. 2009;200(4):853-73.
- [224] Evidence-Based Medicine: A Short History of a Modern Medical Movement. Ariel L. Zimmerman, *American Medical Association Journal of Ethics*, 2013;15(1):71-6.
- [225] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press. 2011.
- [226] Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *British Journal of Cancer*. 2014;110:551–55
- [227] Hershman DL, Wright JD. Comparative Effectiveness Research in Oncology Methodology: Observational Data. *J Clin Oncol*. 2012;30:4215-22.
- [228] Garrison Jr. LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health*. 2007;10(5):326-35.
- [229] Franklin JM, Schneeweiss S. When and how can real world data analyses substitute for randomized controlled trials? *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Aug. [Epub ahead of print]
- [230] Tyldesley S, Zhang-Salomons J, Groome PA, Zhou S, Schulze K, Paszat LF, Mackillop WJ. Association between age and the utilization of radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47: 469–480.
- [231] Faivre J, Lemmens VE, Quipourt V, Bouvier AM. Management and survival of colorectal cancer in the elderly in population-based studies. *Eur J Cancer*. 2007;43: 2279–2284.
- [232] Derek CA. Fusing Randomized Trials With Big Data. The Key to Self-learning Health Care Systems? *JAMA*. 2015;314(8):767-8.

- [233] Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, Van de Poll-Franse LV, Haak HR. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49(11): 2579–2586.
- [234] Schreiber D, Rineer J, Weiss J, Leaf A, Karanikolas N, Rotman M, Schwartz D. Characterization and outcomes of small cell carcinoma of the bladder using the surveillance, epidemiology, and end results database. *Am J Clin Oncol*. 2013;36: 126–131.
- [235] Keating NL, O’Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24: 4448–4456.
- [236] Ray WA. Improving Automated Database Studies. *Epidemiology*. 2011;22(3):302-04.
- [237] von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gotsche, P.C., Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4:e296.
- [238] Concato J. Is it time for Medicine-based Evidence ? *JAMA*. 2012;307(15):1641-43.
- [23239] Morton SC, Costlow MR, Graff JS, Dubois RW. Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;71:3-10
- [240] Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) Methodology Committee. (2017). The PCORI Methodology Report. Consulté le 01/09/2017. Available at: <http://www.pcori.org/sites/default/files/PCORI-Methodology-Report.pdf>
- [241] Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. RECORD Working Committee. The Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885.
- [242] Lauer MS, D’agostino RB Sr. The randomized registry trial-the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med*. 2013;369(17):1579-81.
- [243] James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials-a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):312-6.
- [244] Krumholz HM. Big Data And New Knowledge In Medicine: The Thinking, Training, And Tools Needed For A Learning Health System. *Health Aff (Millwood)*. 2014 Jul;33(7):1163-70.
- [245] Mooney SJ, Westreich DJ, El-Sayed AM. Epidemiology in the Era of Big Data. *Epidemiology*. 2015;26(3):390-4.
- [246] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ*. 2003;326:41–44.

- [247] Benchimol EI, Manuel DG, To T, Griffiths AM., Rabeneck L, Guttman A. Development and use of reporting guidelines for assessing the quality of validation studies of health administrative data. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(8):821-29.
- [248] De Coster C, Quan H, Finlayson A, Gao M, Halfon P, Humphries KH, et al. Identifying priorities in methodological research using ICD-9-CM and ICD-10 administrative data: report from an international consortium. *BMC Health Services Research*. 2006;6:77.
- [249] Gini R. A Validation Odyssey: from big data to local intelligence. Erasmus University Rotterdam; 2016. Disponible à [https://www.researchgate.net/profile/Rosa\\_Gini/publication/309428868\\_A\\_Validation\\_Odyssey\\_From\\_big\\_data\\_to\\_local\\_intelligence/links/5810884a08aea04bbcbd03bd/A-Validation-Odyssey-From-big-data-to-local-intelligence.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Rosa_Gini/publication/309428868_A_Validation_Odyssey_From_big_data_to_local_intelligence/links/5810884a08aea04bbcbd03bd/A-Validation-Odyssey-From-big-data-to-local-intelligence.pdf)
- [250] Amed S, Vanderloo SE, Metzger d, Collet JP, Reimer K, McCrea P, et al. Validation of diabetes case definitions using administrative claims data. *Diabet Med*. 2011;28(4):424-7.
- [251] Guttman A, Nakhla M, Henderson M, To T, Daneman D, Cauch-Dudek K, et al. Validation of a health administrative data algorithm for assessing the epidemiology of diabetes in Canadian children. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:122-28.
- [252] Bowker SL, Savu A, Lam NK, Johnson JA, Kaul P. Validation of administrative data case definitions for gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34:51–55.
- [253] Lix L, Yogendran M, Burchill C, Metge C, McKeen N, Moore D, Bond R. Defining and Validating Chronic Diseases: An Administrative Data Approach. Winnipeg, Manitoba Centre for Health Policy, July 2006.
- [254] Fosse-Edorh S, Rogou 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, métaboliques, et en particulier du diabète. *Rev epidemiol sante publique*. 2017;65(S4):S168-73.
- [255] Institut National de Veille Sanitaire. Etalonnage du PMSI MCO pour la surveillance des infarctus du myocarde. Année 2003. Disponible à [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=250](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=250)
- [256] Boggio, V., Nicklaus, S., Issanchou, S. (2008). La construction des préférences alimentaires. *Objectif Nutrition*, 90 (décembre),3-9. Disponible à <http://prodinra.inra.fr/record/175572>
- [257] Nicklaus S, Boggio V & Issanchou S. Food choice at lunch during the third year of life: high selection of animal and starchy foods but avoidance of vegetables. *Acta Paediatrica*, 2005; 94: 943-51.
- [258] Nicklaus S, Boggio V, Chabanet C & Issanchou S 2004. A prospective study of food preferences in childhood. *Food Quality and Preference*, 2004, 15, 805-18.
- [259] OECD. Caring for quality in health: lessons learnt from 15 reviews of health care quality. 2017. OECD Reviews of Health Care Quality, OECD Publishing, Paris. Consulté le

16/09/2017. Disponible à : [http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/caring-for-quality-in-health\\_9789264267787-en#page1](http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/caring-for-quality-in-health_9789264267787-en#page1)

[260] Alary P. Perspectives démocratiques en santé mentale de la rhétorique à la pratique : le patient, usager ou partenaire ? Pratiques en santé mentale. 2016;2:5-14.

[261] Klein A. Contribution à l'histoire du « patient » contemporain. L'autonomie en santé : du self-care au biohacking. Histoire, médecine et santé, Editions Méridiennes, 2012, p. 115-128.

[262] Dempsey C, Battel-Kirk B, Barry M.M Cadre de Référence sur les Compétences pour la Promotion de la Santé Version abrégée 2011. Consulté le 15Dec2016. Disponible à [http://www.iuhpe.org/images/PROJECTS/ACCREDITATION/Competencies\\_Handbook\\_short\\_FR.pdf](http://www.iuhpe.org/images/PROJECTS/ACCREDITATION/Competencies_Handbook_short_FR.pdf)

# Annexes

# Annexe 1 : Dépistage du diabète de type 2 après une grossesse marquée par un diabète gestationnel entre 2007 et 2013

Acta Diabetol  
DOI 10.1007/s00592-017-0986-x



ORIGINAL ARTICLE

## Early screening for type 2 diabetes following gestational diabetes mellitus in France: hardly any impact of the 2010 guidelines

K. Goueslard<sup>1,2</sup> · J. Cottenet<sup>1,2</sup> · A.-S. Mariet<sup>1,2</sup> · P. Sagot<sup>3</sup> · J.-M. Petit<sup>4,5</sup> · C. Quantin<sup>1,2,6,7</sup>

Received: 27 January 2017 / Accepted: 22 March 2017  
© Springer-Verlag Italia 2017

### Abstract

**Aims** Women who had gestational diabetes mellitus (GDM) have a high risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the years following pregnancy. Most follow-up screening studies have been conducted in limited geographical areas leading to large variability in the results. The aim of our investigation was to measure how the publication of guidelines affected early screening for T2DM after a pregnancy with GDM during the period 2007–2013, in France.

**Methods** We conducted a retrospective cohort study in a representative sample of 1/97th of the French population using data from the “National Health Insurance Inter-Regime Information System,” which collects

individual hospital and non-hospital data for healthcare consumption.

**Results** The sample included 49,080 women who gave birth in 2007–2013. In the following 3 months, only 18.49% of women with GDM had an oral glucose tolerance test or a blood glucose test in 2007. This rate had not significantly increased in 2013 ( $p = 0.18$ ). The proportion of women with GDM who had the recommended glycemic follow-up at 3 months (20.30 vs. 21.58%,  $p = 0.19$ ) and 6 months (32.48 vs. 37.16%,  $p = 0.08$ ) was not significantly different before the guidelines (2008–2009) and after the guidelines (2012–2013). At 12 months, the difference was significant (46.77 vs. 54.05%,  $p = 0.009$ ).

**Conclusion** Postpartum screening has improved only slightly since the guidelines and remains largely insufficient, with less than 25% of women with GDM screened in the first 3 months. In the first year after delivery, less than 60% of women were screened for T2DM.

Managed by Massimo Porta.

✉ J.-M. Petit  
jean-michel.petit@chu-dijon.fr

<sup>1</sup> Service de Biostatistique et d'Informatique Médicale (DIM), CHRU Dijon, 21000 Dijon, France

<sup>2</sup> Université de Bourgogne, 21000 Dijon, France

<sup>3</sup> Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, CHRU de Dijon, Dijon, France

<sup>4</sup> Centre de Recherche INSERM Unité 866, University of Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France

<sup>5</sup> Services de Diabétologie et Endocrinologie, CHRU Dijon, 21000 Dijon, France

<sup>6</sup> INSERM, CIC 1432, Dijon University Hospital, Clinical Investigation Center, Clinical Epidemiology/Clinical Trials Unit, 21000 Dijon, France

<sup>7</sup> Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France

**Keywords** Gestational diabetes mellitus · Type 2 diabetes mellitus · Guidelines · Screening · Glucose test

### Aims

The prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) is similar in most high-income countries. In 2010, in the United States of America, 9.2% of pregnancies were complicated by GDM [1]. In 2011, in Europe, GDM was estimated at 2–6% [2], and it currently complicates about 8% of pregnancies in France [3].

GDM carries an immediate risk of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes [4], and in the years following pregnancy, women who had GDM have a high risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) [5–8].

Published online: 09 April 2017

Springer

Without intervention, most women develop T2DM within the first 10 years postpartum. Finally, 70% of women affected by GDM experience the emergence of T2DM in the 28 years postpartum [5]. The first years after pregnancy are essential as T2DM screening will not be proposed if women have no other risk factors and as T2DM is often diagnosed when major diabetes complications appear [9]. Early screening could reduce this late diagnosis. At the individual level, screening is important for initiating both drug therapy and the lifestyle interventions necessary to manage diabetes or impaired glucose tolerance [10]. Diabetes screening is also important for the performance of health systems. Appropriate screening leads to efficient prevention, which may help to diminish the human and financial burden of the unceasing increase in the incidence of diabetes.

Since the early 2000s, most high-income countries (Scotland in 2010, Denmark in 2009, UK-NICE in 2008, Italy in 2007, USA-ADA in 2003) have issued guidelines about the frequency of diabetes mellitus screening for women with a history of GDM [8, 11–14]. In 2010, the French guidelines also recommended T2DM screening, which should be performed at 6–10 weeks postpartum and every 1–3 years thereafter, depending on the risk factors [15].

Screening for diabetes following a pregnancy affected by GDM is generally reported to be low. Most follow-up-screening studies have been conducted in limited geographical areas leading to large variability in screening rates, which range from 6 to 80% [16–24]. To our knowledge, no study has been conducted using data for the overall population of large countries. Moreover, no study has assessed the evolution of screening for diabetes mellitus following the publication of guidelines. We hypothesized that the publication of guidelines would lead to an improvement in T2DM screening.

The aim of our study was to measure how the publication of updated guidelines in December 2010 affected early screening for T2DM after a pregnancy with GDM in France.

## Methods

The principle of this retrospective cohort study was to examine data for women with GDM from 2007 to 2013. Our study involved a representative sample of 1/97th of the French population. This sample was made available for approved studies, from the “National Health Insurance Inter-Regime Information System” (SNIIRAM) which collects individual hospital and non-hospital data for healthcare consumption. These data correspond to automatically recorded healthcare consumption. Each

biological test, treatment, medical transport or any other consumption is reimbursed by the French health insurance agency and therefore recorded in SNIIRAM.

These data include all types of mandatory health insurance systems (the main health insurance, health insurance for agricultural workers and farmers, for the self-employed and 12 other specific health insurance schemes) covering more of 90% of French population, and our sample includes the main types of mandatory health insurance (the main health insurance, health insurance for agricultural workers and farmers, and the self-employed) covering more than 86% of the French population. The SNIIRAM sample was constructed at the national level, by the French health insurance agency, which manages its representativity. It was drawn randomly from a check digit of the beneficiary’s identification number.

Hospital data came from all public and private hospitals. These data are grouped in a national database called “The French Medical Information System Program in Medicine, Surgery and Obstetrics” (PMSI-MCO), before being transmitted and included in the SNIIRAM. To ensure the quality of hospital data, various quality control procedures were carried out on samples a posteriori by the Medical Information Departments of each healthcare establishment and by territorial medical inspectors, in accordance with a legislative text. For 20 years, hospital data have been used for medical research purposes and the quality of the French hospital database has been confirmed in recent studies. Our team has conducted many validation studies which showed the value of using these data in epidemiology [25–29]. In particular, a pilot study assessed the metrological quality of medico-administrative data for perinatal indicators in three university hospitals. The results showed that data from medical records and hospital data were in good agreement [30]. Medico-administrative data provide a huge amount of epidemiological information concerning hospitalized patients in France [31–34].

From a representative sample of the French population, the data allowed us to estimate follow-up while excluding the effects of the geographical area, health facility or practices.

In the hospital data, deliveries were identified by the codes Z37 (outcome of delivery) which were considered the most reliable and extensive. Among these women, the code O24.4 (diabetes mellitus arising in pregnancy) in the main or associated diagnosis according to International Classification of Diseases (ICD-10) was used to select women who had GDM. While GDM screening was offered to all pregnant women until 2010, it is now recommended in all women with a high risk of diabetes (maternal age  $\geq 35$  years, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, women who have first-degree relative with diabetes, prior history of GDM or delivery of large-for-gestational-age infant). Screening

**Table 1** Characteristics of women with gestational diabetes mellitus between 2007 and 2013, in a sample corresponding to 1/97th of the French population

|                                 | 2007 |       | 2008 |       | 2009 |       | 2010 |       | 2011 |       | 2012 |       | 2013 |       |
|---------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
|                                 | n    | %     | n    | %     | n    | %     | n    | %     | n    | %     | n    | %     | n    | %     |
| Women who gave birth            | 6348 |       | 6498 |       | 6967 |       | 7125 |       | 7524 |       | 7191 |       | 7427 |       |
| Gestational diabetes mellitus   | 238  | 3.75  | 281  | 4.32  | 374  | 5.37  | 420  | 5.89  | 453  | 6.02  | 453  | 6.30  | 548  | 7.38  |
| Age                             |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |
| Median (years)                  | 31   |       | 32   |       | 31   |       | 32   |       | 32   |       | 32   |       | 32   |       |
| Age $\geq$ 35 years             | 63   | 26.47 | 80   | 28.47 | 100  | 26.74 | 129  | 30.71 | 150  | 33.11 | 139  | 30.68 | 180  | 32.85 |
| BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> | 26   | 10.92 | 22   | 7.83  | 37   | 9.89  | 36   | 8.57  | 58   | 12.80 | 68   | 15.01 | 99   | 18.06 |

BMI body mass index

now involves a fasting blood glucose test at the initial prenatal visit and then an oral glucose tolerance test (OGTT) at 24–28 weeks of amenorrhea [15]. Since the 2010 guidelines, the threshold for fasting blood glucose to diagnose GDM in early pregnancy is above 0.92 g/l (5.1 mmol/l) and those for the 75 g-OGTT (75 g at 24–28 weeks) are 1.80 g/l (10.0 mmol/l) at 1 h and 1.53 g/l (8.5 mmol/l) at 2 h [4]. Before 2010, this screening was conducted in two time points. GDM was diagnosed using the 100 g-OGTT if two values were greater than or equal to 0.95 g/l (5.3 mmol/l) at 0 h, 1.80 g/l (10.1 mmol/l) at 1 h, 1.55 g/l (8.7 mmol/l) at 2 h and 1.40 g/l (7.8 mmol/l) at 3 h.

To describe screening for T2DM in these women, we studied their epidemiological follow-up between the delivery and 2015, from non-hospital data.

Screening for T2DM was explored from the analyses of blood glucose levels: oral glucose tolerance test (OGTT) (codes 0412 and 0413), blood glucose test (BGT) (code 0552) and HbA1c (code 1577), from version 42 of the national table of biology. The code 0552 (BGT) refers to a blood glucose test, without specification. Even though we are not sure that BGT was systematically performed in a fasting state, physicians and biologists are strongly encouraged to perform this analysis in a fasting state in current medical practice in France (page 5, lines 126–128).

Although the OGTT is the most sensitive test, the BGT was included as it was recommended in the 2010 guidelines. As HbA1c is better accepted by women and physicians [35, 36] and actually recommended by the American Diabetes Association since 2014, this test was explored in order to ensure that the T2DM screening was not carried out using a test which has not been studied [37].

#### Statistical analysis

We determined the proportion of women who underwent glucose testing at least once in the 3, 6, 12 and 36 months after delivery. We used the Cochran–Armitage test to

evaluate trends in these percentages over the years. The 36-month period relates women who gave birth until 2012.

The influence of new guidelines (updated in December 2010) was estimated by a before/after study which did not take into account the year preceding (2010) and the year following the French guidelines (2011). To test these comparisons, we used the Chi-squared test. SAS 9.3 software was used for analysis.

#### Results

The SNIIRAM sample included 49,080 women who gave birth from 2007 to 2013. Among these, 238 women in 2007 (3.75%) and 548 women in 2013 (7.38%) had GDM. Almost one-third of women with GDM were 35 years of age or older, and about 7.83–18.06% of women with GDM had a pre-pregnancy body mass index (BMI) greater than or equal to 30 kg/m<sup>2</sup> (Table 1).

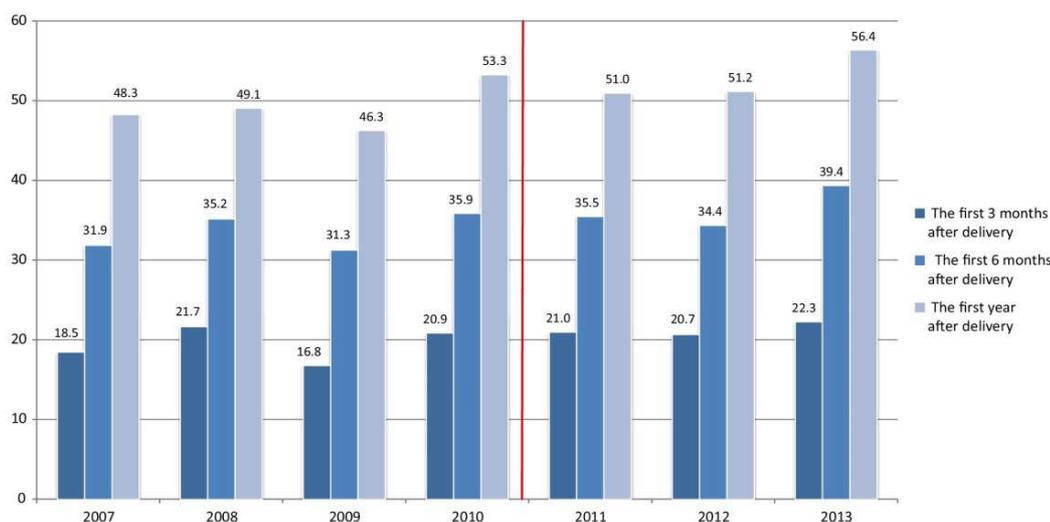
Early T2DM screening is presented in Fig. 1. In 2007, only 18.4% of women with GDM had an OGTT or a BGT in the first 3 months following delivery. This rate did not significantly increase from 2007 to 2013 ( $p = 0.18$ ). Less than 7% of all women with GDM were tested with the OGTT.

Concerning the first 6 months after delivery, the proportion of all women with GDM screened for T2DM increased significantly from 31.9% in 2007 to 39.4% in 2013 ( $p = 0.04$ ), but remained less than 40%.

In the 12 months after delivery, the proportion of women with GDM screened for T2DM increased significantly from 48.3% in 2007 to 56.3% in 2013 ( $p = 0.008$ ).

The percentage of women with GDM screened in the 36 months following delivery was relatively stable, 77.31% in 2007 and 77.26% in 2012.

HbA1c alone was performed in less than 3.5% of women with GDM, with no significant difference post-guidelines.



**Fig. 1** Distribution of type 2 diabetes mellitus screening by at least oral glucose tolerance test or blood glucose test during the different periods

**Table 2** Comparison of type 2 diabetes mellitus screening before and after the 2010 updating of guidelines

|   | Before guidelines (2008–2009) |       | After guidelines (2012–2013) |       | <i>p</i> value |
|---|-------------------------------|-------|------------------------------|-------|----------------|
|   | <i>n</i>                      | %     | <i>n</i>                     | %     |                |
| Women who gave birth  | 13,465                        |       | 14,618                       |       |                |
| Women with GDM  | 655                           | 4.86  | 1001                         | 6.85  |                |
| At least OGTT or BGT during the first 3 months after delivery | 124                           | 18.93 | 216                          | 21.58 | 0.21           |
| At least OGTT or BGT during the first 6 months after delivery | 216                           | 32.98 | 372                          | 37.16 | 0.08           |
| At least OGTT or BGT during the first year after delivery     | 311                           | 47.48 | 541                          | 54.05 | 0.01           |

GDM gestational diabetes mellitus, OGTT oral glucose tolerance test, BGT blood glucose test

Before the guidelines (2008–2009), the proportion of women with GDM who had the recommended glycemic tests (OGTT or BGT) in 2010 was 18.93% at the first 3 months, 32.98% at the first 6 months and 47.48% within a period of 12 months. After the guidelines (2012–2013), this proportion did not significantly increase at 3 months (21.58%,  $p = 0.21$ ) or 6 months (37.16%,  $p = 0.08$ ). However, the proportion of women with GDM who had the recommended glycemic follow-up within a period of 12 months increased significantly (54.05%,  $p = 0.01$ ) (Table 2).

From 2007 to 2012, the proportion of women who actually fulfilled the recommendations (screened at 6–12 weeks postpartum and again every 1 or 3 years) was 5.88% in 2007, 10.32% in 2008 and about 9% from 2009 to 2013 (Fig. 2). The differences were not significant ( $p = 0.36$ ). Considering the periods before (2009) and after (2012) the guidelines, there was no significant difference in the proportion of women who actually fulfilled

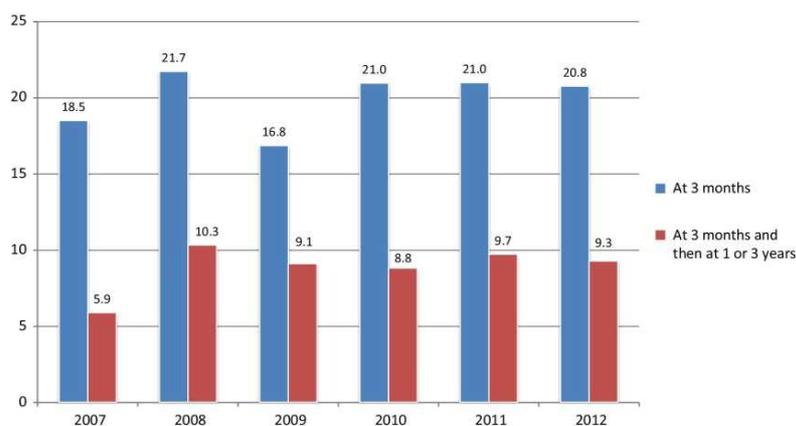
the recommendations: 9.1% in 2009 and 9.3% in 2012 ( $p = 0.93$ ).

## Discussion

For several years, GDM has been acknowledged as a risk factor for developing T2DM in the years following pregnancy. In high-income countries, guidelines include systematic early screening for T2DM, but the impact of these guidelines on screening has not been assessed. Our study over 7 years showed that the introduction of guidelines in 2010 hardly affected T2DM screening, even though a slight increase in DT2 screening was observed in the year following a pregnancy affected by GDM.

The strength of this study lies in fact that it was based on national data; it thus excluded the effects of the

**Fig. 2** Distribution of women who fulfilled the recommendations with type 2 diabetes mellitus



geographical area, health facility or medical practices. In fact, French hospital data are able to identify deliveries with a difference of 0.3% compared with the national civil registry, which records all births in France [21]. Then, the hospital data allowed us to select women who had GDM. In 2011, using French hospital data and SNIIRAM data, Billionnet et al. [38] reported a prevalence of GDM of 6.4%. In our study, in 2011, we found a prevalence of GDM of 6.02% using only diagnosis ICD-10 codes recorded in hospital discharge abstracts. The data for T2DM screening tests in the study population are rather exhaustive as national health insurance is compulsory and a free health insurance exists for people with the lowest income.

We acknowledge that the present study may have some limitations. First, the selection of women with gestational diabetes was conducted using diagnostic codes from hospital data. However, a prior study showed a positive predictive value for gestational diabetes in hospital data of 88.9% [CI: 74.3–100] as compared to medical records in three university hospitals [30]. Second, some specific health insurance schemes which represent 4% of the population covered by French health insurance were not included in our sample.

An important result of our study is the lack of screening in the postpartum period. After the guidelines, postpartum screening within the 3 months following delivery did not improve, with less than 25% of women following the recommendation for screening within 6–12 weeks. In this period, other studies have identified the lack of time spent on self-care and the impossibility to plan baby's demands as an obstacle to T2DM screening [22, 39]. In contrast, in Denmark, Olesen et al. [22] reported high compliance with screening (80.5%) at 3 months thanks to visits to the general

practitioner, who did the screening test at the time of the consultation.

Our study also pointed out the delay in screening for diabetes prior to pregnancy, as the proportion of screened women almost doubled between three and 6 months after delivery. We found that in 2009 only 31.3% of women with GDM were screened in the first 6 months after pregnancy and this increased to 35.9% in 2010. These results are consistent with those of Cosson et al. [40], who, in the same period (2009–2010), found a rate of T2DM screening of 33.3% at the four largest maternity units in the area.

To our knowledge, our study is the first to have determined the evolution of screening for diabetes mellitus after the publication of guidelines in 2010. By comparing T2DM screening before and after 2010, we showed that the guidelines led to a statistically significant increase in the testing rate in the year following GDM. However, from a clinical point of view, the impact of the guidelines seems to be rather low since just over half of the women with GDM were screened for T2DM in the first year after pregnancy. Moreover, after the guidelines, less than 10% of women with history of GDM were screened as recommended: first T2DM screening at 6–12 weeks postpartum, second screening at 1 or 3 years after the first test and then every 1 or 3 years thereafter. Despite a substantial increase in diabetes prevalence and growing awareness of the scale of this health problem, screening for T2DM after a history of GDM remains clearly inadequate. Guidelines alone do not seem to be sufficient to meet the goal of effective screening.

In the literature, even though there have been no large-scale evaluations of the evolution of screening for diabetes mellitus after the publication of guidelines, many authors have focused on the impact of health

interventions. Several studies have concluded that a health intervention increased the rate of screening in women who had GDM [22, 40–44]. Although the rates of T2DM screening remain low in routine practice, active care and reminders for physicians and women seem to increase the proportion of women screened for T2DM. For example, in Canada, Clark et al. studied the impact of sending reminders to physicians and/or women. When reminders were not sent, only 14.3% of women were screened by OGTT. This proportion increased to 51.6% when only physicians received a reminder, 55.3% when a reminder was sent to the women only and 60.5% when women and physicians received reminders [43]. In France, Cosson et al. showed that a mobilization campaign (multidisciplinary meetings in maternity units, documents for women, prescription of OGTT and a letter to each caregiver, particularly to improve collaboration) led to a greater proportion of women screened in the first 6 months postpartum (48.9 vs. 33.3%, odds ratio 1.7, 95% CI [1.1–2.5]) [40].

## Conclusion

Despite a slight improvement in T2DM screening in the year following a pregnancy with GDM following the 2010 guidelines, screening practices fall far short of the guidelines and this problem needs to be dealt with urgently to tackle the diabetes epidemic. Taking into account the results of intervention studies, we have to find the best way to make pregnancy a key opportunity to involve all of the actors (private general practitioners, hospital-based physicians and women) in screening as specified in guidelines.

**Acknowledgements** This work was supported by the Public Health Research Institute (Institut de Recherche en Santé Publique: IRESP) in 2017.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical standard** This study was approved by the French Institute of Health Data (IDS) (registration number 114, 3 February 2015).

**Informed consent** Written consent was not needed for this study since this study used an anonymized database and had no influence on patients care.

## References

- DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ (2014) Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS), 2007–2010. *Prev Chronic Dis* 11:E104
- Buckley BS, Harreiter J, Damm P et al (2012) Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 29(7):844–854
- Regnault N, Salanave B, Castetbon K et al (2016) Gestational diabetes in France in 2012: screening, prevalence and treatment modalities during pregnancy. *Bull Epidemiol Hebd* 9:164–173
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP et al (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358(19):1991–2002
- Kim C, Newton KM, Knopp RH (2002) Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Care* 25(10):1862–1868
- Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J et al (2016) Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia* 59(7):1403–1411
- Köhler M, Ziegler AG, Beyerlein A (2016) Development of a simple tool to predict the risk of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 53(3):433–437
- Noctor E, Crowe C, Carmody LA et al (2015) ATLANTIC-DIP: prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria. *Acta Diabetol* 52(1):153–160
- American Diabetes Association (2010) Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 33(Suppl 1):S11–S61
- Barry E, Roberts S, Oke J et al (2017) Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 356:i6538
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland. Management of diabetes. Quick Reference Guide March 2010. [Internet]. Disponible sur. <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg116.pdf>
- Damm P, Ovesen P, Andersen LL et al. Clinical guidelines for gestational diabetes mellitus. [Internet]. Disponible sur. <http://www.endocrinology.dk/kliniske%20retningslinier%20-%20GDM.pdf>
- Simmons D, McElduff A, McIntyre HD, Elrishi M (2010) Gestational diabetes mellitus: NICE for the US? A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines with the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *Diabetes Care* 33(1):34–37
- De Micheli A (2008) Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary : diabete Italia, AMD associazione medici diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. *Acta Diabetol* 45(2):107–127
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (2010) Société francophone du diabète. [Gestational diabetes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 39(8 Suppl 2):S139, S338–S342
- Carson MP, Frank MI, Keely E (2013) Original research: postpartum testing rates among women with a history of gestational diabetes—systematic review. *Prim Care Diabetes* 7(3):177–186
- Nielsen KK, Kapur A, Damm P, de Courten M, Bygbjerg IC (2014) From screening to postpartum follow-up—the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:41
- Kim C, Tabaei BP, Burke R et al (2006) Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health* 96(9):1643–1648

19. Shah BR, Lipscombe LL, Feig DS, Lowe JM (2011) Missed opportunities for type 2 diabetes testing following gestational diabetes: a population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 118(12):1484–1490
20. Chamberlain C, McLean A, Oats J et al (2015) Low rates of postpartum glucose screening among indigenous and non-indigenous women in Australia with gestational diabetes. *Matern Child Health J* 19(3):651–663
21. Hunt KJ, Conway DL (2008) Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 198(4):404.e1–404.e6
22. Olesen CR, Nielsen JH, Mortensen RN et al (2014) Associations between follow-up screening after gestational diabetes and early detection of diabetes—a register based study. *BMC Public Health* 14:841
23. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW (2011) Gaps in diabetes screening during pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol* 117(1):61–68
24. Clark HD, van Walraven C, Code C, Karovitch A, Keely E (2003) Did publication of a clinical practice guideline recommendation to screen for type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice? *Diabetes Care* 26(2):265–268
25. Quantin C, Benzenine E, Fassa M et al (2012) Evaluation of the interest of using discharge abstract databases to estimate breast cancer incidence in two French departments. *J Int Assoc Off Stat* 28:73–85
26. Quantin C, Benzenine E, Ferdynus C et al (2013) Advantages and limitations of using national administrative data on obstetric blood transfusions to estimate the frequency of obstetric hemorrhages. *J Public Health Oxf Engl* 35(1):147–156
27. Quantin C, Benzenine E, Velten M et al (2013) Self-controlled case series and misclassification bias induced by case selection from administrative hospital databases: application to febrile convulsions in pediatric vaccine pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 178(12):1731–1739
28. Aboa-Eboulé C, Mengue D, Benzenine E et al (2013) How accurate is the reporting of stroke in hospital discharge data? A pilot validation study using a population-based stroke registry as control. *J Neurol* 260(2):605–613
29. Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A et al (2014) Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 43(9):680–690
30. Goueslard K, Revert M, Pierron A et al (2016) Evaluation of the metrological quality of medico-administrative data for perinatal indicators: a pilot study. *J Community Med Health Educ* 6:437
31. Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G et al (2015) Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur Respir J* 46(2):503–511
32. Lainay C, Benzenine E, Durier J et al (2015) Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke* 46(1):190–196
33. Lorgis L, Cottenet J, Molins G et al (2013) Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation* 127(17):1767–1774
34. Goueslard K, Cottenet J, Mariet A-S et al (2016) Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 15:15
35. Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E (2011) Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis* 8(6):A124
36. Wilkinson SA, Lim SS, Upham S et al (2014) Who's responsible for the care of women during and after a pregnancy affected by gestational diabetes? *Med J Aust* 201(3 Suppl):S78–S81
37. American Diabetes Association (2014) Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S14–S80
38. Billionnet C, Weill A, Ricordeau P et al (2014) Diabète gestationnel et grossesse: données de la population française 2011. *Diabetes Metab* 40(1):A15
39. Bennett WL, Ennen CS, Carrese JA et al (2011) Barriers to and facilitators of postpartum follow-up care in women with recent gestational diabetes mellitus: a qualitative study. *J Womens Health* 20(2):239–245
40. Cosson E, Bihan H, Vittaz L et al (2015) Improving postpartum glucose screening after gestational diabetes mellitus: a cohort study to evaluate the multicentre IMPACT initiative. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 32(2):189–197
41. Keely E, Clark H, Karovitch A, Graham I (2010) Screening for type 2 diabetes following gestational diabetes: family physician and patient perspectives. *Can Fam Phys Med Fam Can* 56(6):558–563
42. Chittleborough CR, Baldock KL, Taylor AW et al (2010) Long-term follow-up of women with gestational diabetes mellitus: the South Australian Gestational Diabetes Mellitus Recall Register. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50(2):127–131
43. Clark HD, Graham ID, Karovitch A, Keely EJ (2009) Do postal reminders increase postpartum screening of diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 200(6):634.e1–634.e7
44. Yarrington C, Zera C (2015) Health systems approaches to diabetes screening and prevention in women with a history of gestational diabetes. *Curr Diabetes Rep* 15(12):114

## Annexe 2 : Dépistage d'une anomalie du métabolisme glucidique chez des patients non diabétiques, six mois après une hospitalisation pour Infarctus du Myocarde

G Model  
DIABET-900; No. of Pages 4

ARTICLE IN PRESS

Diabetes & Metabolism xxx (2017) xxx-xxx



Available online at

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



### Research letter

#### High efficacy of screening for diabetes and prediabetes in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome (ACS). The REHABDIAB study

The prevalence of glucose metabolism disorders in patients hospitalized for Acute coronary syndrome (ACS) is very high, observed in more than two thirds of the patients [1]. This is the reason why screening for glucose metabolism disorders with the oral glucose tolerance test (OGTT) is recommended in all patients after an ACS in several guidelines [2,3].

However, although it is recommended, we are concerned about the feasibility and the use of the OGTT in all patients after an ACS. We may wonder whether cardiac rehabilitation (CR) could be a good place to screen for glucose metabolism disorders. Because CR has been shown to significantly reduce cardiovascular morbidity and mortality, it is recognized as an integral part of the care strategy for patients with coronary heart disease and is a level A recommendation in these patients [4]. In addition, CR programs comprise care and education on cardiovascular risks including glucose metabolism disorders and diabetes.

The aim of this study was to evaluate the feasibility and the efficacy of the screening for glucose metabolism disorders in CR. In addition, we compared the uptake of OGTT screening in our CR center with its use in real-life in a representative sample of ACS patients from the whole French population.

#### Patients and methods

##### Patients

Among the 343 patients referred to our CR center from March 2013 to May 2015 following a recent ACS, 60 had previously known diabetes and 12 were diagnosed with diabetes because of HbA1c  $\geq 6.5\%$  at inclusion in the CR program. We prescribed the OGTT, as recommended [2,3], in the 271 remaining patients.

All of the patients were enrolled in an outpatient comprehensive CR program including 20 physical training sessions and educational programs on cardiovascular risks factors as previously reported [5].

##### Screening for glucose metabolism disorders with the OGTT

According to the guidelines, HbA1c was measured in each patient included in the study and patients with HbA1c  $\geq 6.5\%$  were considered to have diabetes [3]. The OGTT was prescribed in all patients with HbA1c  $< 6.5\%$ , as recommended [3]. In order to perform a "real-life" study, the OGTT was not performed in the CR

center but was prescribed for each patient, who was asked to perform it in an external biology laboratory. The OGTT was performed in the morning after a 12-hour fast, with a 75-g oral glucose load. Plasma glucose was measured at baseline and 120 min after the oral glucose load. According to the WHO criteria, diabetes was defined as fasting plasma glucose (FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL) or a glucose level 2 h (2hPG) after the OGTT  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL). Impaired fasting glucose (IFG) was defined as FPG  $\geq 6.1$  mmol/L (110 mg/dL) and less than 7.0 mmol/L (126 mg/dL) and impaired glucose tolerance (IGT) was defined as a 2hPG  $\geq 7.8$  mmol/L (140 mg/dL) and less than 11.1 mmol/L (200 mg/dL).

##### Evaluation of the screening for glucose metabolism disorders with the OGTT after an ACS in the whole French population

Screening for glucose metabolism disorders with the OGTT was estimated at the national level from a representative sample of 1/97th of the French population recorded in the "National Health Insurance Inter-Regime Information System" (SNIIRAM), which collects individual hospital and non-hospital data for health care consumption.

The hospitalization for ACS was identified from the French hospital database by the codes I21, I22 and I23 [6] in the main diagnosis, according to the International classification of diseases (ICD-10). People with a history of diabetes mellitus were excluded. They were identified, by a long-duration disease classified as diabetes mellitus (ALD 8) before the onset of ACS, or reimbursements for diabetics medication identified by A10 codes in the ATC classification in the year prior to hospitalization for ACS, or codes for diabetes (E10-E14) in hospital discharge abstracts in the year immediately before and the year the ACS occurred (before the event). Screening for glucose metabolism disorders with an OGTT was explored using version 42 of the national table of biology (codes 0412 and 0413). The analysis was performed for the years 2013 and 2014.

##### Results

##### Uptake of screening for glucose metabolism disorders with the OGTT after an ACS in our cardiac rehabilitation center

Among the 343 patients referred to our CR center, 60 had previously known diabetes and 12 were diagnosed with diabetes, because of and HbA1c  $\geq 6.5\%$ . The OGTT was prescribed in the 271 remaining patients.

Among the 271 patients in whom the OGTT was prescribed, only nine did not perform it. Thus, the OGTT was performed in 262 patients representing a very high uptake (97%).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.012>  
1262-3636/© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Vergès B, et al. High efficacy of screening for diabetes and prediabetes in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome (ACS). The REHABDIAB study. *Diabetes Metab* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.012>

**Use of the OGTT for screening for glucose metabolism disorders after an ACS in the general French population**

In the hospital data (2013–2014), we identified 1149 patients who were hospitalized for ACS from a representative sample of 1/97st French population. We excluded 218 patients with a history of diabetes. The screening rate estimation for glucose metabolism disorders with the OGTT after an ACS, was very low: only 0.54% of patients were screened in the first year after hospitalization for ACS.

**Data for screening for glucose metabolism disorders after an ACS in our cardiac rehabilitation center**

Considering the 262 patients who were screened with the OGTT, the OGTT was normal in 158 patients and abnormal in 104 patients (39.7%) including 22 patients (8.4%) with diabetes, and 82 patients (31.3%) with prediabetes: 25 patients (9.6%) with IFG alone, 43 patients (16.4%) with IGT alone and 14 patients (5.3%) with both IFG and IGT. If we include the 12 patients in whom diabetes was directly diagnosed because of HbA1c ≥ 6.5%, 116 patients (42.3%) showed glucose metabolism disorders including 34 patients (12.4%) with diabetes, 25 patients (9.1%) with IFG alone, 43 patients (15.7%) with IGT alone and 14 patients (5.1%) with both IFG and IGT (Fig. 1A).

When we combine the 274 patients screened for glucose metabolism disorders with the OGTT/HbA1c and the 60 patients with previously known diabetes, the proportion of patients with normal glucose metabolism enrolled in CR was only 47.3% while 17.9% had known diabetes, 10.2% showed newly diagnosed diabetes with the OGTT, 7.5% showed IFG alone, 12.9% showed IGT alone and 4.2% showed both IFG + IGT (Fig. 1B).

**Characteristics of the patients according to their glucose metabolism profile**

Because the clinical, biological and cardiovascular characteristics were not different between the 12 patients in whom diabetes was diagnosed with the HbA1c and the 22 patients in whom diabetes was diagnosed with the OGTT, data from both groups were combined in a group identified as “newly diagnosed diabetes”.

The characteristics of the patients with normal glucose tolerance, IFG, IGT, both IFG + IGT, newly diagnosed diabetes

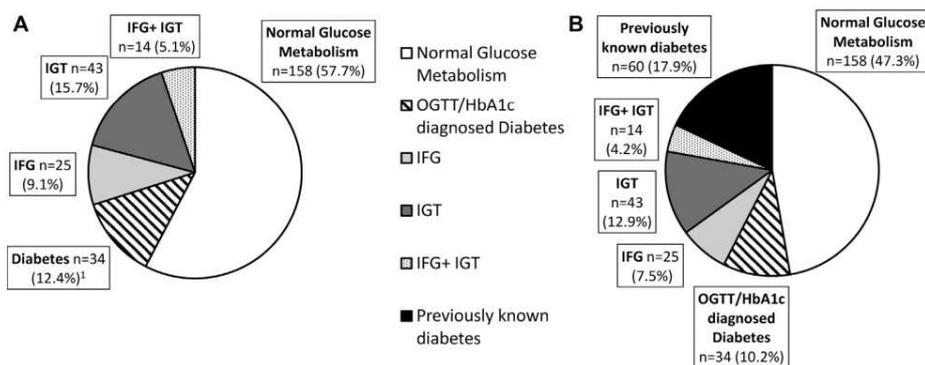
and previously known diabetes are shown in Table 1. Compared with the patients with normal glucose metabolism, patients with newly diagnosed diabetes and patients with previously known diabetes were older. Mean BMI was not different between groups except for patients with IFG who showed higher values. Patients with IGT, newly diagnosed diabetes or previously known diabetes had significantly higher plasma triglyceride levels. Baseline peak workload, end-CR peak workload as gain in peak workload during CR was significantly lower in patients with newly diagnosed or previously known diabetes.

**Discussion**

The OGTT is recommended in all non-diabetic patients after an ACS [2,3]. However, its feasibility and uptake is a matter of concern. We showed for the first time, in the present study that CR is an optimal place to screen for glucose metabolism disorders on a regular basis as uptake and efficacy are very high.

We showed that during an evaluation period of 26 months, the OGTT was performed in 97% of patients, indicating very high uptake. In contrast, during the same period, screening for glucose metabolism disorders with the OGTT after an ACS in the French population was very low (0.54%). This indicates that screening for glucose metabolism disorders after an ACS is probably not a priority among General Practitioners and many cardiologists. In the present study, cardiologists specialized in CR were able to motivate patients to perform the OGTT by explaining the importance of screening for possible glucose metabolism disorders. Because cardiologists specialized in CR are highly motivated and involved in cardiac prevention and because CR increases motivation and the commitment of coronary patients to changing their lifestyle in order to reduce cardiovascular risk, CR appears to be, as shown here, an ideal place to screen for glucose metabolism disorders.

As suspected, we found a very high rate of glucose metabolism disorders in patients referred for CR after an ACS (52.7%) and the systematic screening allowed detecting abnormal glucose metabolism in 42.3% of the patients. So far, the prevalence of glucose metabolism disorders in CR has been assessed in very few studies and in unselected patients [7–9]. The present study is, to our knowledge, the first in which a homogeneous population of patients referred to CR following an ACS was screened for glucose metabolism disorders. The high frequency of glucose metabolism disorders detected by systematic screening was not very different



**Fig. 1.** A. Glucose metabolism disorders in the 274 patients enrolled in cardiac rehabilitation and tested with the OGTT/HbA1c. IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance. 1: Among these 34 patients, diabetes was diagnosed with HbA1c ≥ 6.5% in 12 patients and with the OGTT in 22 patients. B. Glucose metabolism disorders in the 334 patients enrolled in cardiac rehabilitation combining those tested with the OGTT/HbA1c and those with previously known diabetes.

Please cite this article in press as: Vergès B, et al. High efficacy of screening for diabetes and prediabetes in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome (ACS). The REHABDIAB study. Diabetes Metab (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.012>

**Table 1**

Main characteristics of the patients with normal glucose tolerance, impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), both IFG+IGT, newly diagnosed diabetes and previously known diabetes.

|                                  | Normal glucose metabolism<br>n = 158 | IFG<br>n = 25           | IGT<br>n = 43            | IFG+IGT<br>n = 14        | Newly diagnosed diabetes<br>n = 34 | Previously known diabetes<br>n = 60 |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Age (years)                      | 58 ± 11                              | 60 ± 9                  | 61 ± 10                  | 62 ± 11                  | 63 ± 11 <sup>*</sup>               | 63 ± 13 <sup>**</sup>               |
| Gender (M/F)                     | 127/31                               | 22/3                    | 35/8                     | 10/4                     | 27/7                               | 48/12                               |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | 26.1 ± 4.3                           | 29.1 ± 5.8 <sup>*</sup> | 27.4 ± 4.3               | 29.6 ± 5.5 <sup>**</sup> | 27.4 ± 5.0                         | 28.2 ± 4.9 <sup>**</sup>            |
| Smoking, n (%)                   | 64 (40.5%)                           | 12 (48%)                | 17 (39.5%)               | 6 (42.9%)                | 15 (44.1%)                         | 16 (26.6%)                          |
| Hypertension, n (%)              | 63 (39.9%)                           | 9 (37.5%)               | 21 (48.8%)               | 8 (57.1%)                | 19 (55.9%)                         | 46 (76.6%)                          |
| LDL-C (mg/dL)                    | 122 ± 42                             | 125 ± 49                | 130 ± 50                 | 128 ± 44                 | 121 ± 39                           | 100 ± 51 <sup>**</sup>              |
| HDL-C (mg/dL)                    | 47 ± 13                              | 52 ± 17                 | 47 ± 15                  | 44 ± 9                   | 42 ± 10 <sup>*</sup>               | 43 ± 15                             |
| Triglycerides (mg/dL)            | 126 ± 66                             | 131 ± 57                | 163 ± 80 <sup>**</sup>   | 152 ± 56                 | 204 ± 112 <sup>***</sup>           | 171 ± 145 <sup>**</sup>             |
| STEMI, n (%)                     | 90 (57.0%)                           | 10 (40.0%)              | 30 (69.7%)               | 11 (78.6%)               | 17 (50%)                           | 21 (35.0%)                          |
| OGTT fasting glycaemia (mg/dL)   | 93 ± 10                              | 116 ± 5 <sup>***</sup>  | 98 ± 6                   | 118 ± 10                 | 121 ± 25 <sup>***</sup>            | 121 ± 25 <sup>***</sup>             |
| OGTT post load glycaemia (mg/dL) | 94 ± 21                              | 103 ± 20                | 161 ± 17 <sup>***</sup>  | 168 ± 18 <sup>***</sup>  | 208 ± 45 <sup>***</sup>            | 208 ± 45 <sup>***</sup>             |
| LVEF (%)                         | 56.8 ± 10.2                          | 58.1 ± 10.3             | 56.7 ± 7.6 <sup>**</sup> | 54.1 ± 11                | 57.2 ± 11.7                        | 53.7 ± 10.9                         |
| Baseline peak workload (watt)    | 97 ± 33                              | 100 ± 23                | 84 ± 29 <sup>*</sup>     | 75 ± 28 <sup>*</sup>     | 77 ± 23 <sup>***</sup>             | 74 ± 28 <sup>***</sup>              |
| End-CR peak workload (watt)      | 132 ± 43                             | 135 ± 27                | 116 ± 35 <sup>*</sup>    | 111 ± 47                 | 104 ± 29 <sup>***</sup>            | 99 ± 33 <sup>***</sup>              |
| Gain in peak workload (watt)     | 34 ± 21                              | 35 ± 12                 | 31 ± 16                  | 37 ± 25                  | 26 ± 25 <sup>*</sup>               | 25 ± 13 <sup>**</sup>               |

For patients with IFG, IGT, IFG+IGT, newly diagnosed diabetes and previously known diabetes, comparisons were made with patients from the Normal glucose metabolism group. BMI: body mass index; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; OGTT: Oral Glucose Tolerance Test; LVEF: left ventricular ejection fraction; CR: cardiac rehabilitation.

<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ .  
<sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ .  
<sup>\*\*\*</sup>  $P < 0.001$ .

from the rates reported in previous studies (ranging from 51 to 63%) [7–9].

As previously reported, we found that patients with known diabetes had a significantly lower gain in peak workload during CR [5]. Interestingly, we showed here that this also applied to patients with newly diagnosed diabetes. Detection of diabetes in CR seems important in order to initiate optimal treatment to obtain good glycaemic control which has been shown to improve the effectiveness of CR [10].

In addition, screening for glucose metabolism disorders during CR is totally in keeping with this global approach to coronary patients in which they are encouraged to embrace lifestyle modifications. Patients with newly diagnosed abnormal glucose disorders during CR can take advantage of counseling on diet and physical exercise. If good glycaemic control is not obtained with lifestyle modifications alone in newly diagnosed diabetic patients, an antidiabetic treatment may be introduced and, when needed, patients may be referred to a diabetologist/endocrinologist.

### Conclusion

We showed that screening for glucose metabolism disorders with the OGTT during CR after an ACS was extremely feasible (in 97% of the patients) when its use in the whole post-ACS population was very low (in 0.54% of the patients). This screening strategy was very effective as it detected diabetes/prediabetes in nearly 40% of the patients. CR seems to be an optimal place for such screening because it offers to these patients with diabetes/prediabetes appropriate care including education on diet and physical activity.

### Author contributions

B.V. and B.P.V. contributed to the conception of the work. B.P.V., A.M. and M.C.B. contributed to the acquisition of the data in CR patients. K.G., J.C. and C.Q. contributed to the acquisition and analysis of the data for the epidemiological study performed in the whole French population. B.V., B.P.V. and A.M. performed the analysis and interpretation of the data. B.V. and B.P.V. wrote the manuscript. All gave final approval and agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

### Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

### References

- [1] Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25(21):1880–90.
- [2] Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl. 1):S3–6.
- [3] Vergès B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattani S, Cosson E, et al. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab* 2012;38(2):113–27.
- [4] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):671–719.
- [5] Vergès B, Patois-Vergès B, Cohen M, Lucas B, Galland-Jos C, Casillas JM. Effects of cardiac rehabilitation on exercise capacity in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabet Med* 2004;21(8):889–95.
- [6] Lorgis L, Cottenet J, Molins G, Benzenine E, Zeller M, Aube H, et al. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation* 2013;127(17):1767–74.
- [7] Etefagh L, Maleki M, Panahi A, Abdi M, Oskuie ME, Kermanshahi TZ, et al. The prevalence of impaired glucose metabolism in patients referred to cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013;33(1):42–6.
- [8] Boas Soja AM, Zwisler ADO, Melchior T, Hommel E, Torp-Pedersen C, Madsen M. Prevalence and characteristics of impaired glucose metabolism in patients referred to comprehensive cardiac rehabilitation: the DANSUK study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(5):784–90.
- [9] Russo N, Compostella L, Fadini G, Setzu T, Iliceto S, Bellotto F, et al. Prediabetes influences cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(3):382–8.
- [10] Vergès B, Patois-Vergès B, Iliou MC, Simoneau-Robin I, Bertrand JH, Feige JM, et al. Influence of glycaemic control on gain in VO<sub>2</sub> peak, in patients with type 2 diabetes enrolled in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome. The prospective DARE study. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:64.

B. Vergès<sup>a,\*</sup>, B. Patois-Vergès<sup>b</sup>, K. Goueslard<sup>c</sup>, J. Cottenet<sup>c</sup>, A. Nguyen<sup>a</sup>, S. Tatulashvili<sup>a</sup>, M.-C. Blonde<sup>b</sup>, C. Quantin<sup>c</sup>  
<sup>a</sup>Service endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, hôpital du Bocage, CHU, 21000 Dijon, France

Please cite this article in press as: Vergès B, et al. High efficacy of screening for diabetes and prediabetes in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome (ACS). The REHABDIAB study. *Diabetes Metab* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.012>

## Annexe 3 : Précocité des événements cardiovasculaires chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel

Goueslard et al. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:15  
DOI 10.1186/s12933-016-0338-0

Cardiovascular Diabetology

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



# Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus

Karine Goueslard<sup>1</sup>, Jonathan Cottenet<sup>1</sup>, Anne-Sophie Mariet<sup>1</sup>, Maurice Giroud<sup>2</sup>, Yves Cottin<sup>3</sup>, Jean-Michel Petit<sup>4,5,8\*</sup> and Catherine Quantin<sup>1,6,7</sup>

### Abstract

**Background:** The effect of gestational diabetes mellitus (GDM) on cardiovascular diseases (CVD) is not assessed within the first 10 years postpartum, regardless of subsequent diabetes. The aim of this study was to determine the risk of CVD events related to GDM within 7 years of postpartum.

**Methods:** This nationwide population-based study of deliveries in 2007 and 2008 with a follow-up of 7 years was based on data from the French medico-administrative database. Two groups were formed: women with a history of GDM and women without GDM or previous diabetes. CVD included angina pectoris, myocardial infarction, stroke, heart bypass surgery, coronary angioplasty, carotid endarterectomy and fibrinolysis. Hypertensive disease was assessed separately. Determinants studied included age, obesity, subsequent diabetes mellitus and hypertensive diseases during pregnancy. Adjusted odds ratios for outcomes were calculated using multiple logistic regressions.

**Results:** The hospital database recorded 1,518,990 deliveries in 2007 and 2008. Among these, 62,958 women had a history of GDM. After adjusting for age, DM, obesity and hypertensive disorders in pregnancy, GDM was significantly associated with a higher risk of CVD (adjusted Odds Ratio aOR = 1.25 [1.09–1.43]). Considering each variable in a separate model, GDM was associated with angina pectoris (aOR = 1.68 [1.29–2.20]), myocardial infarction (aOR = 1.92 [1.36–2.71]) and hypertension (aOR = 2.72 [2.58–2.88]) but not with stroke.

**Conclusions:** A history of GDM was identified as a risk factor of CVD, especially coronary vascular diseases, within the 7 years postpartum. A lifestyle changes from postpartum onwards can be recommended and supported.

**Keywords:** Gestational diabetes, Diabetes mellitus, Cardiovascular disease, Coronary disease

### Background

Identifying early markers of CVD is a major challenge since CVD is responsible for 30 % of female deaths according to the WHO [1].

In France, the prevalence of the Gestational Diabetes Mellitus (GDM) ranges from 2 to 6 % [2]. GDM is defined as a high blood glucose level which appears or is diagnosed for the first time during pregnancy. Most women return to normoglycemia, but a substantial proportion of them experiences the emergence of type 2 diabetes (T2DM). The proportion reaches around 50 % within 10 years [3] and around 70 % 28 years postpartum [4,

5]. This is why GDM has been identified as a category of Diabetes Mellitus (DM) by the American Diabetes Association [6]. The principal complications of T2DM are cardiovascular diseases [7] (CVD), the risk of which is potentiated by obesity, oral contraceptives and hypertensive disorders of pregnancy [5, 8–13]. Indeed, the risk of coronary artery disease is four to six times higher in diabetic women [5].

Some studies have shown that a history of GDM increases the risk of CVD [13–15], and that the increase was mainly related to the onset of T2DM. One study found that GDM was associated with an increased risk of CVD before the onset of T2DM in women who had first-degree relatives with T2DM [16]. Evidence of the GDM effect regardless of T2DM status remains inconclusive [17, 18]. However, some studies reported that women

\*Correspondence: jean-michel.petit@chu-dijon.fr

<sup>8</sup> Centre Hospitalier Universitaire, BP 77908, 21079 Dijon Cedex, France  
Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Goueslard et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

with a history of GDM showed subclinical atherosclerosis [19], increased markers of endothelial dysfunction [20, 21], an increased risk of cardiac dysfunction [3, 7, 22, 23] and a significantly higher prevalence of metabolic syndrome very soon after pregnancy [24, 25].

These data suggest that some young women with a history of GDM may be prone to the development of cardio-metabolic disorders [21] and early increases in CVD risk. These young at-risk women for CVD may benefit from preventive strategies.

For 20 years, hospital data have been used for medical research purposes and the quality of the French hospital database has been confirmed in recent studies. It provides a huge amount of epidemiological information concerning hospitalized patients in France [26–29], and can be used to create large enough cohorts to detect rare events.

The aim of the present investigation was to determine, from this hospital database, whether women with GDM have an increased risk of cardiovascular disease in the 7 years following delivery.

## Methods

### Study design

The principle of this nationwide population-based retrospective study was to examine hospital data in France for deliveries in 2007 and 2008, and CVD until 2013.

In the medico-administrative database, deliveries were identified from the codes Z37 which were considered the most reliable and extensive [30]. Two groups were formed: women who experienced GDM during pregnancy and women without GDM during pregnancy in 2007 or 2008 or in subsequent pregnancies until 2013. Women with previously diagnosed diabetes mellitus (DM) in 2007 or 2008 were excluded. If there was more than one delivery in the 2 years, hospital stays were studied one by one and taken into account if a period of at least 150 days had elapsed between two deliveries. If there was at least one case of GDM during one of the pregnancies, women were included in the GDM group. Otherwise, women were included in the group without GDM.

### Outcomes

The outcome of interest was CVD, which included angina pectoris (I20), myocardial infarction (I21–I22–I23) [28–31] but also ischemic stroke (I63–I64), transient cerebral ischemic attacks (TIA) and vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases (G46–G45 except G45.4) [32] coded as the main or associated diagnosis according to International Classification of Diseases (ICD-10) codes, and coronary artery bypass graft, coronary angioplasty, carotid endarterectomy (surgical removal

of atheromatous plaque from an artery) and fibrinolysis (defined by the dissolution of clot with fibrinolytic agents), coded according to the French Common Classification of Procedures. When analysing ischemic stroke separately, we only considered ischemic strokes from cardio-embolism, atheroma or dissection of large arteries as carotid, vertebral or basilar arteries, microangiopathy so-called lacunar stroke induced by blood hypertension, diabetes or tobacco abuse, and undetermined ischemic (I63–I64). These cardiovascular events and therapeutic measures, coded during hospitalizations from delivery to 2013, were collected for each woman.

### Variables

The following explanatory variables were considered: maternal age, which was defined as the age of the mother at the time of birth (<20, 20–29, 30–39 and  $\geq 40$  years), hypertensive disorders of pregnancy (O10–O16), obesity  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (E66) and subsequent diabetes (E10–E14) from 2007 to 2013. These last three variables were taken into account when the main or associated ICD-10 codes were found in the different hospitalizations of the same patient from the first delivery to the onset of cardiovascular event. Women aged under 12 and over 51 years were excluded from this study as the records were probably erroneous and including them would have biased the mean age at the first cardiovascular event.

### Statistical analysis

Individual characteristics are presented as proportions. Comparisons were made using a Chi squared test. The reference group included women without GDM in 2007, 2008 or until 2013. Multiple logistic regression analyses with backward selection were used to assess the association between a history of GDM and CVD.

The number of subjects required was not calculated as it was a population-based study.

SAS9.3 was used for the descriptive and multivariate analyses.

This study was approved by the National Committee for data protection (registration number 1576793). Written consent was not needed for this study. The data from the PMSI database was transmitted by the national agency for the management of hospitalization data (ATIH number 2015-111111-47-33).

### Results

The hospital database recorded 1,518,990 deliveries in 2007 and 2008 in France. Among these, 62,958 women had a history of GDM (prevalence of 4.14 %) and 3603 had previous DM.

The comparison of women's characteristics is presented in Table 1. Women who had GDM were older

**Table 1 Characteristics and adverse outcomes in women with history of GDM**

|   | GDM 2007–2008 |       | No GDM 2007–2008 |       | p value |
|---|---------------|-------|------------------|-------|---------|
|   | (n = 62,958)  |       | (n = 1,452,429)  |       |         |
|   | Size          | (%)   | Size             | (%)   |         |
| Age   |               |       |                  |       | <0.0001 |
| <20   | 520           | 0.83  | 42,313           | 2.91  |         |
| 20–29   | 21,471        | 34.10 | 706,688          | 48.66 |         |
| 30–39   | 35,922        | 57.06 | 656,693          | 45.21 |         |
| ≥40   | 5045          | 8.01  | 46,735           | 3.22  |         |
| Obesity   | 8122          | 12.90 | 56,142           | 3.87  | <0.0001 |
| Subsequent diabetes                                     | 1266          | 2.01  | 1674             | 0.12  | <0.0001 |
| Hypertensive disorders during pregnancy                 | 4834          | 7.68  | 42,012           | 2.89  | <0.0001 |
| Angina pectoris   | 64            | 0.10  | 570              | 0.04  | <0.0001 |
| Myocardial infarction                                   |               |       |                  |       |         |
| Acute myocardial infarction                             | 26            | 0.04  | 257              | 0.02  | <0.0001 |
| Repeated myocardial infarction                          | 0             | 0     | 2                | 0     | 1       |
| Complications of acute myocardial infarction            | 0             | 0     | 11               | 0     | 1       |
| Stroke  |               |       |                  |       |         |
| Ischemic stroke   | 71            | 0.11  | 1181             | 0.09  | <0.05   |
| Vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases | 9             | 0.01  | 160              | 0.01  | 0.34    |
| Transient cerebral ischemic attacks                     | 59            | 0.09  | 1219             | 0.08  | 0.06    |
| Hypertensives diseases                                  | 1566          | 2.49  | 10,586           | 0.73  | <.0001  |
| Therapeutic measures <sup>a</sup>                       | 32            | 0.05  | 236              | 0.02  | <.0001  |

GDM gestational diabetes mellitus

<sup>a</sup> Coronary artery bypass graft, coronary angioplasty, carotid endarterectomy and fibrinolysis

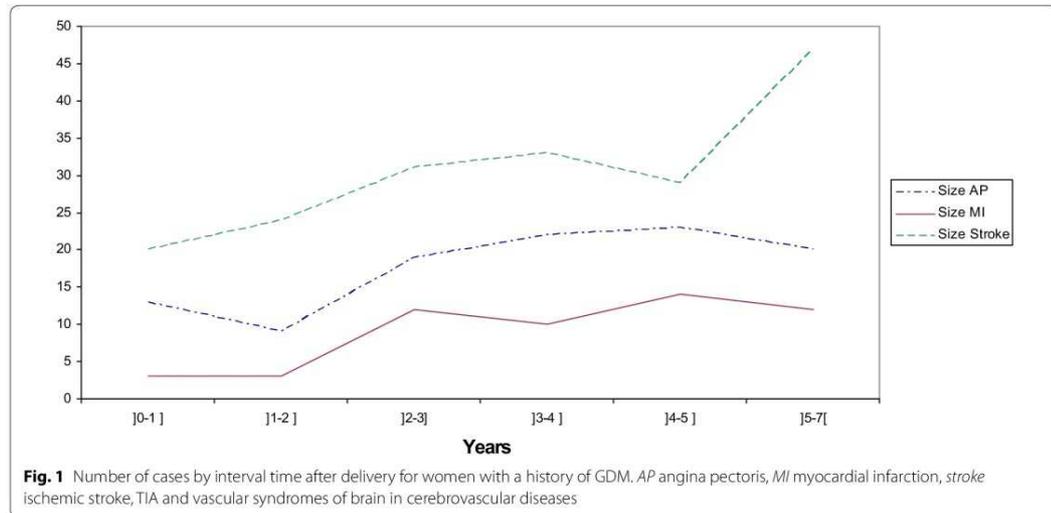
(31.8 vs 29.4) and were more likely to have obesity (12.90 vs 3.87 %), subsequent DM (2.01 vs 0.12 %) and hypertensive disorders of pregnancy (7.68 vs 2.89 %). There were 229 cardiovascular events (angina pectoris, myocardial infarction, ischemic stroke, TIA and vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases) in the 62,958 women with a history of GDM and 3400 CVD events in the 1,452,429 women without GDM or previous DM. Angina pectoris (0.10 %), myocardial infarction (0.04 %) and ischemic stroke including TIA (0.22 %) were significantly more frequent in the GDM group. The frequency of hypertension was also significantly higher among women with a history of GDM. On average, women with a history of GDM were 39.2 years old [Standard Deviation (SD) 6.6] at the first episode of angina pectoris, 40.6 years old (SD 6.0) at the first myocardial infarction, and 36.3 years old (SD 5.6) at the first ischemic stroke or TIA. The average time between delivery and the first cardiovascular event was 3.4 years (SD 1.8) for angina pectoris, 3.8 years (SD 1.8) for myocardial infarction and 3.2 (SD 1.9) for ischemic stroke and TIA.

The number of cases of angina pectoris, myocardial infarction or ischemic stroke and TIA according to time after delivery is presented in Fig. 1 for women who experienced GDM.

The results of the logistic regression analysis adjusted for age showed that GDM was significantly associated with a higher risk of CVD (Table 2). Considering each variable in a separate model, GDM significantly increased the risk of angina pectoris (adjusted Odds Ratio aOR = 2.05, 95 % Confidence Interval [1.58–2.67]), myocardial infarction (aOR = 2.07 [1.47–2.90]), and hypertensive diseases (aOR = 2.92 [2.77–3.08]) but not the risk of stroke (defined by ischemic strokes, TIA and vascular syndromes of the brain). When analyzing only ischemic strokes, GDM significantly increased the risk of these diseases (aOR = 1.28 [1.01–1.62]). Table 3 presents the results of the logistic regression analysis adjusted not only for age but also for obesity, subsequent diabetes and hypertensive disorders of pregnancy. CVD overall (aOR = 1.25 [1.09–1.43]) as well as angina pectoris (aOR = 1.68 [1.29–2.20]), myocardial infarction (aOR = 1.92 [1.36–2.71]) and hypertensive diseases (aOR = 2.72 [2.58–2.88]) were still significantly associated with GDM.

## Discussion

The novelty and interest of the study lies in the fact that it shows the association between a history of GDM and cardiovascular events during the 7 years after delivery,



**Fig. 1** Number of cases by interval time after delivery for women with a history of GDM. AP angina pectoris, MI myocardial infarction, stroke ischemic stroke, TIA and vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases

**Table 2 Association between gestational diabetes mellitus and cardiovascular diseases adjusted for age—Multivariate logistic regressions**

|  | Model 1: CVD<br>aOR [95 % CI] | Model 2: angina pectoris<br>aOR [95 % CI] | Model 3: myocardial infarction<br>aOR [95 % CI] | Model 4: ischemic stroke and TIA<br>aOR [95 % CI] | Model 5: ischemic stroke<br>aOR [95 % CI] | Model 6: hypertensive diseases<br>aOR [95 % CI] |
|--|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| Gestational diabetes mellitus<br>age (ref = 21–29) | 1.39 [1.21–1.59]              | 2.05 [1.58–2.67]                          | 2.07 [1.47–2.90]                                | –   | 1.28 [1.01–1.62]                          | 2.92 [2.77–3.08]                                |
| <20  | 0.48 [0.35–0.67]              | 0.29 [0.09–0.91]                          | 0.71 [0.22–2.26]                                | 0.50 [0.35–0.72]                                  | 0.73 [0.47–1.13]                          | 0.44 [0.36–0.54]                                |
| 30–39  | 1.54 [1.43–1.65]              | 2.06 [1.72–2.47]                          | 3.32 [2.55–4.32]                                | 1.35 [1.25–1.47]                                  | 1.47 [1.31–1.65]                          | 1.95 [1.87–2.03]                                |
| ≥40  | 2.99 [2.63–3.40]              | 7.10 [5.53–9.12]                          | 9.55 [6.69–13.64]                               | 1.99 [1.68–2.37]                                  | 2.23 [1.76–2.83]                          | 4.63 [4.34–4.93]                                |

CVD cardiovascular diseases (including angina pectoris, myocardial infarction, stroke, heart bypass, coronary angioplasty, carotid and endarterectomy and fibrinolysis intervention), aOR adjusted odds ratio, CI confidence interval

especially myocardial infarction and angina pectoris, independently of the occurrence of DM.

We acknowledge that the present study has several limitations. First, the study focused only on women who had been hospitalized between 2007 and 2013 and for CVD, including angina pectoris, which does not necessarily require hospitalization. Second, we could not take into account the women’s medical history before 2007, as French hospital data were unable to identify in a reliable manner events prior to 2007.

The strength of this study lies in the ability of the French hospital database to capture important maternal information for all deliveries in France. In previous studies, Quantin et al. compared such information from various sources and showed that it was possible to identify deliveries in mainland France with a difference of 0.3 %

compared with the civil registry, which records all births in our country [33]. In a pilot study in 2012 based on 20 cases of GDM from 300 medical records [34], Pierron et al. also assessed the ability of French hospital data to identify GDM and found a positive predictive value of 88.9 % [74.3–100].

French hospital data allowed the satisfactory, though not optimal, identification of women who had GDM. Our results showed a prevalence of 4.14 %, which is in keeping with the prevalence between 2 and 6 % in France and Europe [2].

Our results regarding the hypertensive risk associated with a history of GDM were similar to those of previous studies [16–35]. A retrospective study carried out between 1998 and 2007 in Massachusetts found an increased risk of hypertensive disease in women with

**Table 3 Association between gestational diabetes mellitus and cardiovascular diseases adjusted for age, obesity, subsequent diabetes and hypertensive diseases during pregnancy—Multivariate logistic regressions**

|   | Model 1: CVD<br>aOR [95 % CI] | Model 2: angina<br>pectoris<br>aOR [95 % CI] | Model 3: myocar-<br>dial infarction<br>aOR [95 % CI] | Model 4: ischemic<br>stroke and TIA<br>aOR [95 % CI] | Model 5: ischemic<br>stroke | Model 6: hyperten-<br>sive diseases<br>aOR [95 % CI] |
|---|-------------------------------|--|--|--|-----------------------------|--|
| Gestational diabetes<br>mellitus<br>age (ref = 21–29) | 1.25 [1.09–1.43]              | 1.68 [1.29–2.20]                             | 1.92 [1.36–2.71]                                     | –  | –                           | 2.72 [2.58–2.88]                                     |
| <20   | 0.49 [0.35–0.68]              | 0.29 [0.09–0.92]                             | 0.71 [0.22–2.25]                                     | 0.50 [0.35–0.72]                                     | 0.73 [0.47–1.14]            | 0.44 [0.35–0.54]                                     |
| 30–39   | 1.54 [1.44–1.66]              | 2.07 [1.73–2.48]                             | 3.32 [2.55–4.32]                                     | 1.36 [1.25–1.47]                                     | 1.48 [1.32–1.66]            | 1.95 [1.87–2.03]                                     |
| ≥40   | 2.93 [2.57–3.34]              | 6.98 [5.43–8.96]                             | 9.52 [6.67–13.60]                                    | 1.96 [1.65–2.33]                                     | 2.23 [1.76–2.83]            | 4.63 [4.34–4.93]                                     |
| Obesity   | 1.53 [1.34–1.75]              | 2.18 [1.67–2.85]                             | –  | 1.34 [1.13–1.58]                                     | 1.34 [1.06–1.69]            | –  |
| Subsequent diabetes                                   | 2.44 [1.66–3.58]              | 3.57 [1.91–6.70]                             | 5.45 [2.38–12.45]                                    | –  | –                           | 5.61 [4.85–6.50]                                     |
| Hypertensive<br>disorders during<br>pregnancy         | 1.78 [1.55–2.05]              | 1.87 [1.39–2.55]                             | –  | 1.63 [1.37–1.95]                                     | 1.72 [1.35–2.20]            | –  |

CVD cardiovascular diseases (including angina pectoris, myocardial infarction, stroke, heart bypass, coronary angioplasty, carotid and endarterectomy and fibrinolysis intervention), aOR adjusted odds ratio, CI confidence interval

a history of GDM after adjustment for several CVD risk factors (HR 1.75 [1.28–2.37]) [35]. Another study reported an 88 % increased risk of hypertension in such women after adjusting for age, menopausal status, and race/ethnicity (OR 1.88 [1.34–2.64]) [16].

In agreement with our results, a scoping review [17] which included studies by Carr et al. [16] and Freibert et al. [36], concluded that the association between history of GDM and stroke was inconclusive.

As regards cardiovascular diseases, most studies showed an overall increase in CVD risk beyond 10 years postpartum [15, 16, 37]. In a case–control study, the adjusted odds ratio for the association of GDM with cardiovascular disease was 1.51 [1.07–2.14] for a mean follow-up of 9.1 years. [37]. In a population-based cohort study, Shah et al. found that CVD risk increased in the 11.5 years following the index pregnancy (HR 1.71 [1.08–2.69]) but the association was attenuated when adjusted for subsequent diabetes (HR 1.13 [0.67–1.89]) [15]. Only one study concluded that GDM increased self-reported CVD in young women (45.5 years on average) who had first-degree relatives with T2DM and this independently of T2DM in the women themselves (aOR = 1.85 [1.21–2.82]) [16].

To our knowledge, no study has shown that women with a history of GDM had a higher risk of being hospitalized for CVD events during the 7 years following delivery, regardless of subsequent DM, obesity and hypertensive disorders of pregnancy. Our results showed that the early increase in CVD risk cannot be exclusively attributable to the subsequent development of diabetes. Although our study included only hospitalized women, who can be considered less healthy, these findings are

consistent with previous studies that estimated cardiovascular risk in the short term after pregnancy [18, 19, 22]. One study showed an increased risk of cardiac dysfunction in women with GDM at least 1 year after delivery [22]. Similarly, according to Gunderson et al., a history of GDM can be considered a risk factor for atherosclerosis before the onset of diabetes or metabolic syndrome [18].

The prevalence of CVD in women with GDM remains low up to 7 years after delivery. Only 90 of the 62,958 women with a history of GDM experienced coronary vascular diseases. This small number of individuals cannot justify systematic screening for coronary heart disease or the inclusion of GDM history in the risk profile.

However, the increased risk of CVD does lead us to recommend the control of other risk factors and lifestyle changes from postpartum onwards. As pregnancy is a period during which women are particularly aware of own health behavior and that of their children, it offers a window of opportunity for clinicians to act and propose lifestyle changes, for example. A partnership between clinicians and women with a history of GDM should be encouraged. This period of safe behavior may be extended by appropriate support programs which take into account the living conditions of working women with young children [38, 39]. The central idea is to engage women in a health education approach to promote healthy ageing.

In conclusion, our study showed for the first time that GDM is an independent factor risk of CVD in the 7 years following delivery. It suggests that effective management of risk factors should be implemented in these women from postpartum onwards.

**Authors' contributions**

KG conceptualized and designed the study, performed statistical analyses, interpreted the data and wrote the paper. JC performed the statistical analyses. ASM contributed to writing the manuscript. JMP, YC and MG contributed substantially to the conception of the study, the analysis strategy and the interpretation of the results. CQ conceptualized and designed the study, oversaw the data analysis and interpretation and critically reviewed and revised the manuscript drafts. All authors accept responsibility for the paper as published. All authors read and approved the final manuscript.

**Author details**

<sup>1</sup> CHRU Dijon, Service de Biostatistique et d'Informatique Médicale (DIM), Université de Bourgogne, 21000 Dijon, France. <sup>2</sup> Registre dijonnais des AVC, INSERM, INVS, EA4184, Univ. Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France. <sup>3</sup> Service de Cardiologie, CHRU Dijon, 21000 Dijon, France. <sup>4</sup> Centre de Recherche INSERM Unité 866, Univ. Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France. <sup>5</sup> Services de diabétologie et endocrinologie, CHRU Dijon, 21000 Dijon, France. <sup>6</sup> Clinical Investigation Center, clinical epidemiology/clinical trials unit, INSERM CIC 1432, Dijon University Hospital, 21000 Dijon, France. <sup>7</sup> INSERM, UMR1181, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Univ. Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France. <sup>8</sup> Centre Hospitalier Universitaire, BP 77908, 21079 Dijon Cedex, France.

**Acknowledgements**

This work was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale, the Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques and Agence Nationale de la Recherche.

We would like to thank the Dr G. Nuemi for his help concerning the codes used for the selection and P. Bastable for his thorough proofreading of this article.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 16 October 2015 Accepted: 14 January 2016

Published online: 27 January 2016

**References**

- WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011.
- Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. XXXIV<sup>ème</sup> journées nationales. 2010; 8–10.
- Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):43–52.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773–9.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862–8.
- Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67–74.
- Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, Kosowski M. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med*. 2006;3(2):131–58.
- Banerjee M, Cruickshank JK. Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(11):596–603.
- Garovic V, Hayman S. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2003;11(3):613–22.
- Harreiter J, Dvjak G, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*. 2014;10(1):91–108.
- Mannisto T, Mendola P, Vaaramaki M, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, Suvanto E. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127(6):681–90.
- Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002–6.
- Lind JM, Hennessy A, McLean M. Cardiovascular disease in women: the significance of hypertension and gestational diabetes during pregnancy. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29:447–53.
- Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2009;181:371–6.
- Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1668–9.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2078–83.
- Archambault C, Arel R, Filion KB. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease: a scoping review. *Open MR*. 2014;8(1):e1–9.
- Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, Lewis CE. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the coronary artery risk development in young adults study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000490.
- Li JW, He SY, Liu P, Luo L, Zhao L, Xiao YB. Association of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:132.
- Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos SF. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:2111–5.
- Göbl C, Bozkurt L, Yarragudi R, Prikoszovich T, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A, Koppensteiner R. Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to impaired carbohydrate metabolism following pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:138.
- Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3983–8.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dungan DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):251–60.
- Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Kirwan B, O'Dea A, Glynn LG, McGuire BE, O'Shea PM, Dunne FP. ATLANTIC-DIP: prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by international association of diabetes in pregnancy study groups criteria. *Acta Diabetol*. 2015;52(1):153–60.
- Karoli R, Siddiqi Z, Fatima J, Shukla V, Mishra PP, Khan FA. Assessment of noninvasive risk markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with previous history of gestational diabetes mellitus. *Heart Views*. 2015;16(1):13–8.
- Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G, Georges M, Camus P, Bonniaud P, Quantin C. Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur Respir J*. 2015;46(2):503–11.
- Lainay C, Benzenine E, Durier J, Daubail B, Giroud M, Quantin C, Bejot Y. Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke*. 2015;46(1):190–6.
- Lorgis L, Cottenet J, Molins G, Benzenine E, Zeller M, Aube H, Touzery C, Hamblin J, Gudjoncik A, Cottin Y, Quantin C. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation*. 2013;127(17):1767–74.
- Quantin C, Benzenine E, Ferdynus C, Sediki M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Morel P, Gouyon JB, Sagot P. Advantages and limitations of using national administrative data on obstetric blood transfusions to estimate the frequency of obstetric hemorrhages. *J Public Health*. 2013;35(1):147–56.
- ATIH. Fascicule V Gynécologie Obstétrique. [http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1288/fascicule\\_5\\_maj\\_2011gynobs.pdf](http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1288/fascicule_5_maj_2011gynobs.pdf).
- De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Trends in annual incidence of hospitalized myocardial infarction in France from 2002 to 2008. *BEH INVS*. 2012;2012:41.

32. De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Bejot Y, Giroud M, Schnitzler A, Woimant F. Trends in annual incidence of hospitalized stroke in France from 2002 to 2008. *BEH InVS*. 2012;10–11:125.
33. Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, Prunet C, Mouquet MC, Fresson J, Blondel B. Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(9):680–90.
34. Pierron A, Revert M, Goueslard K, Vuagnat A, Cottenet J, Benzenine E, Fresson J, Quantin C. Evaluation of the metrological quality of the medico-administrative data for perinatal indicators: a pilot study in 3 university hospitals. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015;63(4):237–46.
35. Bentley-Lewis R, Powe C, Ankers E, Wenger J, Ecker J, Thadhani R. Effect of race/ethnicity on hypertension risk subsequent to gestational diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1364–70.
36. Freibert SM, Mannino DM, Bush H, Crofford LJ. The association of adverse pregnancy events and cardiovascular disease in women 50 years of age and older. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(2):287–93.
37. Fadl H, Magnuson A, Östlund I, Montgomery S, Hanson U, Schwarcz E. Gestational diabetes mellitus and later cardiovascular disease: a Swedish population based case—control study. *BJOG*. 2014;121:1530–7.
38. Brazeau AS, Leong A, Meltzer SJ, Cruz R, DaCosta D, Hendrickson-Nelson M, Joseph L, Dasgupta K, MoMM study group. Group-based activities with on-site childcare and online support improve glucose tolerance in women within 5 years of gestational diabetes pregnancy. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;30(13):104.
39. Spaan J, Peeters L, Spaanderman M, Brown M. Cardiovascular risk management after a hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertension*. 2012;60:1368–73.

Submit your next manuscript to BioMed Central  
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

