

Mortalité liée au diabète en France // Diabetes-related mortality in France

Coordination scientifique // Scientific coordination

Sandrine Fosse-Edorh, Santé Publique France, Saint-Maurice, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : Bertrand Gagnière, Santé publique France, Cire Ouest, Rennes, France

> SOMMAIRE // Contents

ARTICLE // Article

Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007
// Five-year mortality and excess mortality trends in people pharmacologically treated for diabetes in metropolitan France: a comparison between the 2001 and 2007 ENTRED cohorts.....p. 668

Laurence Mandereau-Bruno et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Surmortalité sur la période 2002-2011 des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine par rapport à la population générale. Cohorte Entred 2001
// Excess mortality in people pharmacologically treated for diabetes compared with the general population, between 2002 and 2011, in metropolitan France. The 2001 ENTRED Cohort....p. 676

Laurence Mandereau-Bruno et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Déterminants de la mortalité des personnes diabétiques de type 2. Cohortes Entred, France, 2002-2013
// Determinants of mortality in people with type 2 diabetes. ENTRED cohorts, France, 2002-2013.....p. 681

Clara Piffaretti et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

Directeur de la publication : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï
Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub
Comité de rédaction : Juliette Bloch, Anses; Cécile Brouard, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand/Damien Mouly, Cire Occitanie; Mounia El Yamani, Santé publique France; Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes; Philippe Tuppin, CnamTS; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ ET DE LA SURMORTALITÉ À 5 ANS DES PERSONNES DIABÉTIQUES TRAITÉES PHARMACOLOGIQUEMENT EN FRANCE MÉTROPOLITAINE : COMPARAISON DES COHORTES ENTRED 2001 ET ENTRED 2007

// FIVE-YEAR MORTALITY AND EXCESS MORTALITY TRENDS IN PEOPLE PHARMACOLOGICALLY TREATED FOR DIABETES IN METROPOLITAN FRANCE: A COMPARISON BETWEEN THE 2001 AND 2007 ENTRED COHORTS

Laurence Mandereau-Bruno¹ (laurence.mandereau-bruno@santepubliquefrance.fr), Anne Fagot-Campagna², Grégoire Rey³, Clara Piffaretti¹, Juliana Antero-Jacquemin⁴, Aurélien Latouche⁵, Sandrine Fosse-Edorh¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Paris, France

³ Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc), Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴ Institut de recherche biomédicale et d'épidémiologie du sport/ Institut national du sport, de l'expertise et de la performance (Irmes/Insep), Paris

⁵ Conservatoire national des arts et métiers (Cnam), Paris, France

Soumis le 29.07.2016 // Date of submission: 07.29.2016

Résumé // Abstract

Objectif – Étudier l'évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques par rapport à la population générale, en France métropolitaine, au cours de la période 2002-2012.

Méthodes – Deux cohortes d'adultes âgés de 45 ans et plus, affiliés au régime général de l'Assurance maladie, résidant en France métropolitaine et ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des trois mois précédant le tirage au sort, ont été constituées à partir des études Entred 2001 et Entred 2007. Le suivi a concerné respectivement les périodes allant du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2006 pour Entred 2001 et du 1^{er} août 2007 au 31 juillet 2012 pour Entred 2007. Une repondération sur l'âge, le sexe et le traitement antidiabétique en début de suivi a été appliquée pour tenir compte des données manquantes liées au refus de participer (respectivement <1% et 16% pour chacune des deux cohortes). Les analyses ont été stratifiées sur le sexe. Les causes médicales de décès ont été analysées en utilisant la cause initiale et les taux de décès standardisés sur l'âge de la population standard européenne (Eurostat). Des ratios standardisés de mortalité (SMR) ont été calculés pour comparer la mortalité des personnes diabétiques à celle de la population générale. La comparaison des taux de décès des personnes diabétiques entre les deux périodes de suivi a été effectuée à l'aide de CMF (*Comparative Mortality Figure*).

Résultats – L'analyse a porté sur 8 437 personnes de la cohorte Entred 2001 (hommes : 54% ; âge médian au 1^{er} janvier 2002 : hommes 65 ans et femmes 70 ans) et 5 869 personnes de la cohorte Entred 2007 (hommes : 52% ; âge médian au 1^{er} août 2007 : hommes 65 ans et femmes 69 ans). Les taux de décès standardisés sur l'âge étaient respectivement dans les deux cohortes de 48,5‰ et 35,8‰ pour les hommes (CMF=0,74 [0,64-0,85]) ; et pour les femmes de 30,5‰ et 27,1‰ (CMF=0,89 [0,77-1,02]).

Par rapport à la population générale, l'excès de mortalité toutes causes était élevé pour les hommes diabétiques comme pour les femmes diabétiques (pour Entred 2007, respectivement +34% et +51%). La surmortalité liée aux maladies cardiovasculaires diminuait de 1,62 [1,43-1,83] à 1,41 [1,20-1,64] pour les hommes, sans que la différence soit statistiquement significative, et restait stable pour les femmes 1,68 [1,46-1,91] et 1,74 [1,47-2,03] entre les deux périodes.

Conclusion – Malgré une diminution des taux de mortalité entre les deux périodes, la surmortalité globale par rapport à la population générale reste élevée sur la période la plus récente, chez les hommes comme chez les femmes. L'excès de mortalité par maladie cardiovasculaire reste élevé chez les hommes et plus particulièrement chez les femmes, chez lesquelles il ne diminue pas entre les deux périodes. Ces résultats rappellent l'importance des mesures de prévention des complications cardiovasculaires du diabète et soulignent que des progrès sont encore nécessaires.

Objective – To study 5-year mortality and excess mortality trends in people pharmacologically treated for diabetes compared with the general population, in metropolitan France, between 2002 and 2012.

Methods – Two cohorts of adults aged 45 years and older, living in metropolitan France, beneficiaries of the main French health insurance scheme who had at least one claim for the delivery of oral hypoglycemic agents or insulin in the three months preceding random selection, were designed from the 2001 ENTRED and 2007 ENTRED studies. Follow-up periods were January 1, 2002 to December 31, 2006 and August 1, 2007 to July 31, 2012 for 2001 and 2007 ENTRED, respectively. To account for missing values due to non-participation in the ENTRED studies (respectively <1% and 16% in each cohort), weighted analysis on age, sex and anti-diabetic treatment at baseline were performed. Analyses were stratified according to sex and performed using the underlyingly cause of death. Death rates were standardized on the standard European population (Eurostat)

and standardized mortality ratios (SMR) computed to assess excess mortality. Age-standardized mortality rates were compared between the two periods using Comparative Mortality Figure (CMF).

Results – Analyses were performed on 8,437 participants in the 2001 ENTRED cohort (men: 54%; median age on 1 January 2002: men 65 years and women 70 years), and 5,869 participants in the 2007 ENTRED cohort (men: 52%; median age on 1 August 2007: men 65 years and women 69 years). Age-standardized ratios were respectively within the two cohorts 48.5‰ and 35.8‰ in men (CMF=0.74 [0.64-0.85]); and in women 30.5‰ and 27.1‰ (CMF=0.89 [0.77-1.02]). The all-cause excess mortality remained high for both men and women (in 2007 ENTRED respectively +34% and +51%). Cardiovascular excess mortality decreased from 1.62 [1.43-1.83] to 1.41 [1.20-1.64] though not statistically significantly in men, and remained stable in women 1.68 [1.46-1.91] and 1.74 [1.47-2.03] between the two periods.

Conclusion – Despite the decrease in mortality rates in people treated for diabetes between the two follow-up periods, all-cause excess mortality remains high in the late period, for both genders. Cardiovascular excess mortality remains high in men and especially in women for whom it remains stable between the two periods. These results highlight the importance of the prevention of diabetes cardiovascular complications and that further improvements are still necessary.

Mots-clés : Diabète, Taux de mortalité, Surmortalité, Maladies cardiovasculaires, Cancers

// **Keywords:** Diabetes, Mortality rates, Excess mortality, Cardio-vascular diseases, Cancers

Introduction

En France, comme dans la plupart des pays européens, le taux de mortalité dans la population générale a diminué au cours des dernières décennies. Cette diminution est surtout liée à une diminution de la mortalité pour les principales causes de décès que sont les cancers et les maladies cardiovasculaires¹. Pour ces dernières, la tendance semble être expliquée par l'amélioration de la prévention primaire et de la prise en charge médicale et chirurgicale^{2,3}. Par ailleurs, on a observé une diminution de la mortalité par cancer, plus rapide chez les hommes du fait d'une baisse de leur consommation d'alcool et de tabac⁴.

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès des personnes diabétiques^{5,6}. Or, l'étude de l'évolution du contrôle des facteurs de risque vasculaire entre les cohortes Entred 2001 et Entred 2007 a montré, chez les personnes diabétiques de type 2, une amélioration du contrôle glycémique, de la pression artérielle et du LDL-cholestérol, mais une augmentation de la prévalence de l'obésité et un tabagisme toujours présent⁷.

De nombreuses études ont mis en évidence un risque accru de mortalité chez les personnes diabétiques en comparaison aux personnes non diabétiques. Cette surmortalité concerne notamment la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires et aux maladies rénales mais aussi, dans une moindre mesure, certaines localisations de cancers ou d'autres pathologies⁵. L'analyse de la surmortalité des personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques a montré, en France, des résultats similaires sur la période 2002-2006 dans la cohorte Entred 2001 (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques 2001)⁸.

L'objectif de l'étude était d'analyser l'évolution de la mortalité globale, par maladies cardiovasculaires et par tumeurs malignes, des personnes diabétiques incluses dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007 et suivies pendant cinq ans, ainsi que l'évolution au cours de la période 2002-2012

de la surmortalité de la population diabétique par rapport à la population générale.

Population et méthodes

Les personnes diabétiques ont été incluses dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007 par deux tirages au sort distincts, à partir des bases de consommation médicale de l'Assurance maladie. Afin de comparer les deux cohortes, la population d'étude a été restreinte sur la base des critères de sélection retenus dans Entred 2001 : adultes affiliés au Régime général de l'Assurance maladie, résidant en France métropolitaine et ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'antidiabétiques oraux (ADO) et/ou d'insuline au cours des trois mois précédant le tirage au sort. Les études Entred ont été décrites en détail dans des publications antérieures^{9,10}. En 2001, 11 femmes enceintes et 11 personnes décédées avant le début du suivi ont été exclues. Ont également été exclues les personnes ayant refusé de participer aux études, soit 45 personnes en 2001 et 1 275 en 2007. Le taux de refus a fortement augmenté entre les deux études (<1% en 2001 et 16% en 2007), en raison d'une modification de méthodologie d'enquête liée à un changement législatif.

La population d'étude a été restreinte aux personnes de 45 ans et plus afin de sélectionner essentiellement des personnes diabétiques de type 2.

Les périodes de suivi de cinq ans se sont étendues du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2006 (01/2002-12/2006) pour Entred 2001 et du 1^{er} août 2007 au 31 juillet 2012 (08/2007-07/2012) pour Entred 2007.

La recherche du statut vital a été effectuée par l'Insee dans le Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP). Les causes de décès, issues des certificats de décès, ont été obtenues auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc). Les décès ont été classés en fonction de la cause initiale codée selon la 10^e Classification internationale des maladies (CIM-10). Les décès par tumeurs

malignes correspondent aux codes C00-C97, ceux par maladies cardiovasculaires aux codes I00-I99.

Afin de limiter les biais liés au refus de participer, les données d'Entred 2007 ont été repondérées en fonction des caractéristiques suivantes liées à la non-participation : sexe, âge en trois classes (≤ 55 ,]55;70] et >70 ans) et traitement antidiabétique en début de suivi (1 ADO / plusieurs ADO / insuline \pm ADO)⁹.

Les taux de décès ont été standardisés par la méthode directe sur l'âge de la population standard européenne (Eurostat, population EU-27). Les taux de décès standardisés ont été comparés entre les deux périodes à l'aide de CMF (*Comparative Mortality Figure*), la deuxième période étant au numérateur. La comparaison des cohortes de personnes diabétiques à la population générale a été effectuée à l'aide de SMR (*Standardized Mortality Ratio*). Le nombre attendu de décès a été calculé en utilisant les taux de mortalité de France métropolitaine par sexe, âge en classes quinquennales et année calendaire. Les CMF et SMR sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95%, calculés pour les SMR en utilisant l'approximation de Byar¹¹. Les analyses ont été stratifiées sur le sexe. L'ensemble des analyses a été effectué à l'aide du logiciel SAS® Enterprise Guide, version 7.1.

Résultats

Le statut vital était connu à 5 ans pour 8 437 personnes de la cohorte Entred 2001 (97% des personnes pour lesquelles la demande a été faite) et pour 5 869 personnes (98%) de la cohorte Entred 2007). Dans chaque cohorte, les causes médicales de décès ont été retrouvées pour 99% des décès (figure 1).

Les cohortes comprenaient respectivement 54% et 52% d'hommes dont l'âge médian en début de suivi était de 65 ans. L'âge médian en début de suivi des femmes était respectivement de 70 ans et 69 ans.

Évolution de la mortalité toutes causes, par maladie cardiovasculaire et par tumeur maligne chez les personnes diabétiques

Sur la période 01/2002-12/2006 correspondant aux cinq ans de suivi d'Entred 2001, le nombre de décès (toutes causes) observé était de 1 493 (17,7%) : 862 parmi les hommes (18,9%) et 631 parmi les femmes (16,3%). Sur la période 08/2007-07/2012 de suivi d'Entred 2007, après repondération, il était de 1 067 (15,3%) : 603 parmi les hommes (16,4%) et 464 parmi les femmes (13,9%). L'âge médian au décès était de 75 ans pour les hommes et 81 ans pour les femmes pour les deux périodes (tableau 1).

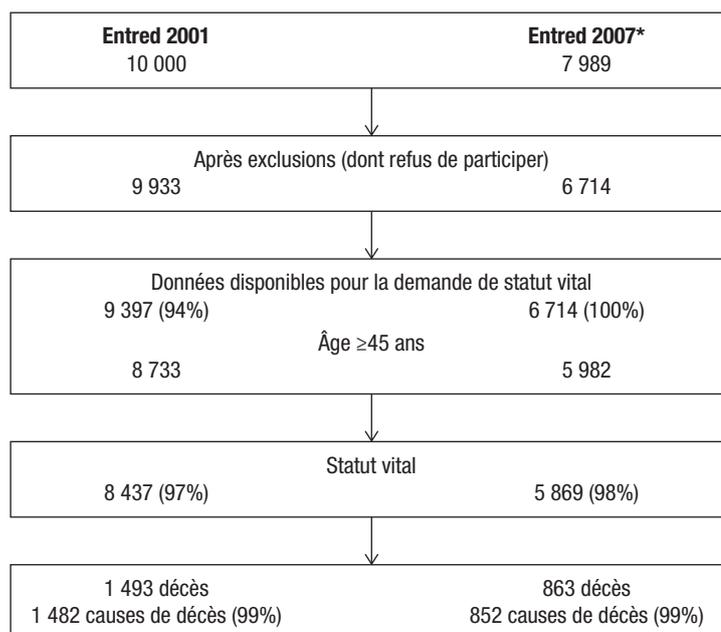
Pour les hommes, les taux de décès (toutes causes) standardisés sur l'âge étaient respectivement, dans les deux cohortes, de 48,5‰ et 35,8‰, soit une diminution significative de 26% entre les deux périodes (CMF=0,74 [0,64-0,85]). Pour les femmes, des taux de 30,5‰ et 27,1‰ étaient observés, soit une diminution de 11%, à la limite de la signification statistique (CMF=0,89 [0,77-1,02]) (tableau 1).

Les décès par maladies cardiovasculaires étaient au nombre de 253 parmi les hommes (29% des décès) et 218 parmi les femmes (35%) au cours de la première période, et de 161 (27%) et 153 (33%) respectivement au cours de la deuxième période.

La mortalité par maladies cardiovasculaires diminuait entre les deux périodes de façon statistiquement significative pour les hommes (CMF=0,70 [0,51-0,95]). Une diminution était également observée chez les femmes

Figure 1

Recherche du statut vital et des causes médicales de décès dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007, France



* Restriction aux critères de sélection de la cohorte Entred 2001.

mais elle n'était pas significative (CMF=0,90 [0,70-1,15]) (tableau 2).

Au cours de la première période, les tumeurs malignes étaient la cause de 266 décès (31%) parmi les hommes de la cohorte et de 143 décès (23%) parmi les femmes. Pour la deuxième période, les nombres de décès étaient respectivement de 193 (32%) et 102 (22%).

La mortalité par tumeur maligne baissait de façon similaire pour les deux sexes : 15% chez les hommes et 16% chez les femmes. La diminution entre les deux périodes, chez les hommes comme chez les femmes, était non significative (tableau 2).

Surmortalité toutes causes, par maladie cardiovasculaire et par tumeur maligne, chez les personnes diabétiques par rapport à la population générale

Sur la période 01/2002-12/2006, la surmortalité toutes causes par rapport à la population générale était de 1,53 [1,44-1,63] chez les hommes diabétiques

et de 1,57 [1,45-1,69] chez les femmes (tableau 3). Elle avait diminué significativement entre les deux périodes chez les hommes pour atteindre 1,34 [1,23-1,45] sur la période 08/2007-07/2012, et était restée stable chez les femmes (1,51 [1,38-1,66]). Pour les deux périodes, la surmortalité s'atténuait avec l'âge. Chez les hommes diabétiques âgés de 80 ans et plus, on ne mettait plus en évidence de surmortalité lors de la deuxième période de suivi (tableau 3).

Par rapport à la population générale, au cours de la première période, la surmortalité par maladies cardiovasculaires était élevée et du même ordre pour les hommes (SMR=1,62 [1,43-1,83]) et les femmes (1,68 [1,46-1,91]). Elle diminuait chez les hommes entre les deux périodes jusqu'à 1,41 [1,20-1,64], sans que la différence soit statistiquement significative, et restait stable chez les femmes à 1,74 [1,47-2,03] (figure 2a).

Par rapport à la population générale, au cours de la première période, une surmortalité liée aux tumeurs malignes était observée chez les hommes (1,31 [1,16-1,48]) et les femmes (1,46 [1,23-1,72]).

Tableau 1

Évolution par sexe de la mortalité globale sur 5 ans dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007 (≥45 ans), France

	Hommes		Femmes	
	01/2002-12/2006	08/2007-07/2012*	01/2002-12/2006	08/2007-07/2012*
Effectifs	4 569	3 667	3 868	3 327
Nombre de décès	862	603	631	464
Âge médian au décès	75 ans	75 ans	81 ans	81 ans
Probabilité de décès (%)	18,9	16,4	16,3	13,9
Nombre de personnes-années	20 709	16 886	17 814	15 519
Taux brut (‰)	41,6	35,7	35,4	29,9
Taux standardisés (‰)	48,5	35,8	30,5	27,1
CMF [IC95%]	0,74 [0,64-0,85]		0,89 [0,77-1,02]	

* Analyse pondérée sur le refus de participer.

CMF : Comparative Mortality Figure. IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 2

Évolution par sexe de la mortalité sur 5 ans due aux maladies cardiovasculaires et aux tumeurs malignes dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007 (≥45 ans), France

	Hommes		Femmes	
	01/2002-12/2006	08/2007-07/2012*	01/2002-12/2006	08/2007-07/2012*
Maladies cardiovasculaires				
Nombre de décès (%)	253 (29,4%)	161 (26,7%)	218 (34,5%)	153 (33,0%)
Taux brut (‰)	11,9	9,5	12,2	9,9
Taux standardisés (‰)	15,5	10,8	10,9	9,8
CMF [IC95%]	0,70 [0,51-0,95]		0,90 [0,70-1,15]	
Tumeurs malignes				
Nombre de décès (%)	266 (30,9%)	193 (32,0%)	143 (22,7%)	102 (22,0%)
Taux brut (‰)	12,8	11,4	8,0	6,6
Taux standardisés (‰)	12,0	10,2	6,1	5,1
CMF [IC95%]	0,85 [0,68-1,07]		0,84 [0,63-1,11]	

* Analyse pondérée sur le refus de participer.

CMF : Comparative Mortality Figure ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 3

Évolution par sexe de la surmortalité globale à 5 ans des personnes diabétiques par rapport à la population générale dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007 (≥45 ans), France

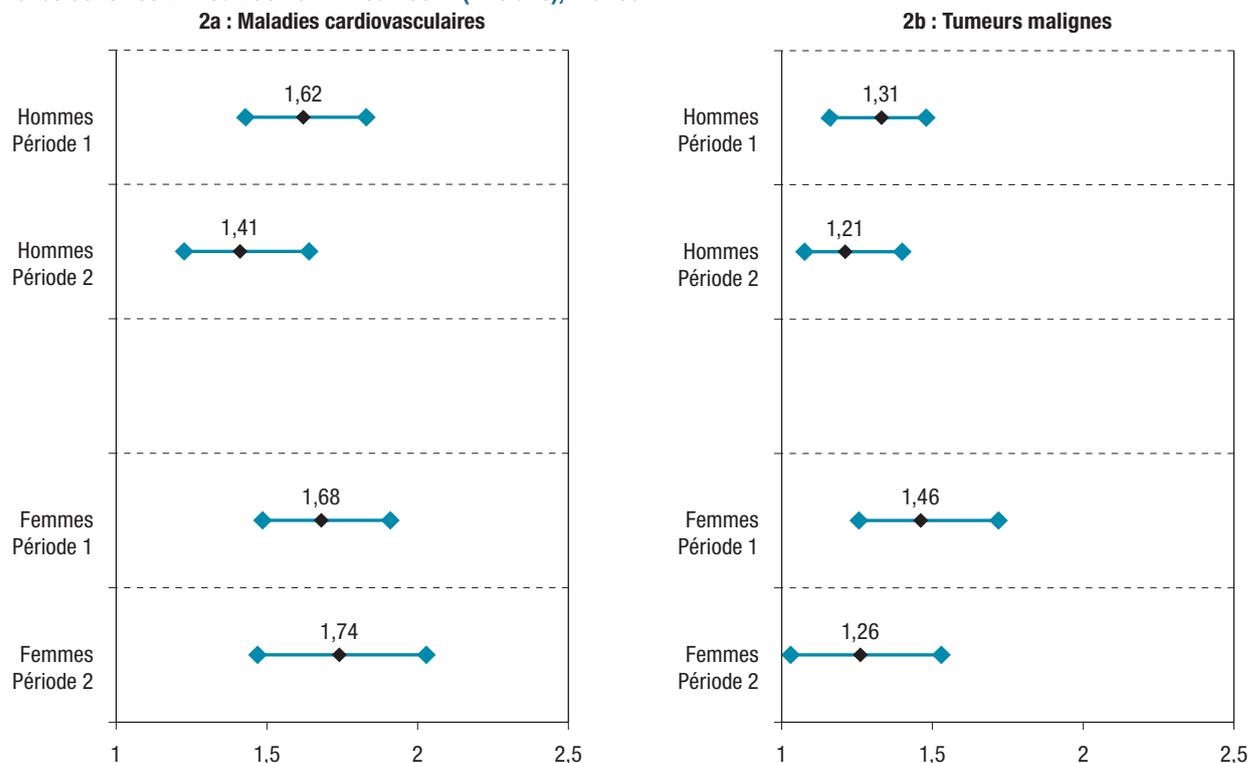
	01/2002-12/2006			08/2007-07/2012*		
	Nombre de décès	SMR	IC95%	Nombre de décès	SMR	IC95%
Hommes	862	1,53	[1,44-1,63]	603	1,34	[1,23-1,45]
<65 ans	157	1,92	[1,63-2,24]	129	1,99	[1,66-2,36]
65-79 ans	459	1,58	[1,44-1,73]	281	1,43	[1,27-1,61]
≥80 ans	246	1,29	[1,13-1,46]	192	1,02	[0,88-1,17]
Femmes	631	1,57	[1,45-1,69]	464	1,51	[1,38-1,66]
<65 ans	40	1,82	[1,31-2,49]	37	1,72	[1,21-2,37]
65-79 ans	237	1,74	[1,53-1,98]	169	1,83	[1,57-2,13]
≥80 ans	354	1,45	[1,30-1,60]	257	1,33	[1,18-1,51]

* Analyse pondérée sur le refus de participer.

SMR : Ratio standardisé de mortalité ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Figure 2

Ratios standardisés de mortalité par maladies cardiovasculaires et tumeurs malignes en fonction du sexe dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007* (≥45 ans), France



* Analyse pondérée sur le refus de participer.

Période 1 : 01/2002-12/2006 ; Période 2 : 08/2007-07/2012.

Elle diminuait légèrement au cours de la deuxième période pour les deux sexes (hommes : 1,21 [1,05-1,40] ; femmes : 1,26 [1,03-1,53]) (figure 2b).

Discussion

Les cohortes Entred sont représentatives de la population des adultes diabétiques traités pharmacologiquement en France métropolitaine. Elles permettent l'étude de l'évolution dans le temps de la mortalité

des personnes diabétiques, ce que ne permettent pas les seuls certificats de décès, compte tenu des difficultés d'identification des personnes diabétiques liées à la sous-déclaration du diabète, bien documentée en France comme dans d'autres pays^{8,12}. Le renouvellement de l'étude Entred en 2017 et le suivi d'une troisième cohorte de personnes diabétiques permettra de poursuivre l'étude de ces évolutions.

Cette étude de la mortalité des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement entre

les périodes 01/2002-12/2006 et 08/2007-07/2012 souligne à nouveau le poids des maladies cardiovasculaires, qui demeurent la première cause de décès chez les personnes diabétiques, avec des taux bruts qui s'élèvent respectivement à 9,5‰ chez les hommes et 9,9‰ chez les femmes diabétiques à cinq ans dans la période la plus récente. La mortalité par cancer est plus élevée chez les hommes, atteignant 11,4‰ hommes diabétiques, alors qu'elle touche 6,6‰ femmes diabétiques.

Cette analyse met en évidence une baisse de la mortalité globale des personnes diabétiques des deux sexes entre les deux périodes d'étude, mais cette baisse est plus importante chez les hommes (-26%) que chez les femmes (-11%). La mortalité par maladies cardiovasculaires est en partie responsable de cette évolution favorable, avec respectivement pour les hommes et les femmes diabétiques une baisse de 30% et 10% de la mortalité. La mortalité par cancer diminue d'environ 15% pour les deux sexes entre les deux périodes de suivi, sans toutefois que cette diminution soit significative.

Enfin, par rapport à la population générale, la surmortalité toutes causes a baissé (de +53% à +34%), chez les hommes diabétiques mais pas chez les femmes, où elle est estimée à +51% sur la période la plus récente. Cette évolution à la baisse est aussi enregistrée pour la mortalité par cancer (l'excès est maintenant estimé autour de +21% chez les hommes et +26% chez les femmes). Cependant, l'excès de mortalité par maladie cardiovasculaire reste élevé chez les hommes (+41%) et surtout chez les femmes (+74%), chez lesquelles il ne diminue pas entre les deux périodes.

Dans les pays développés, la diminution de la mortalité globale et par maladies cardiovasculaires chez les personnes diabétiques de type 2 a été décrite, y compris sur des périodes récentes^{13,14}. Cette amélioration a été attribuée à la mise en place de recommandations basées sur une intensification à la fois des traitements antidiabétiques et des traitements des facteurs de risque des complications du diabète¹⁴. L'étude Sténo 2 a montré une diminution de la mortalité globale et par maladies cardiovasculaires suite à une approche thérapeutique intensive incluant des recommandations alimentaires, l'augmentation de l'activité physique et l'arrêt du tabac¹⁵.

Les résultats observés dans notre étude concernant l'évolution de la mortalité cardiovasculaire chez les hommes comparée à l'évolution chez les femmes diabétiques ont été retrouvés dans de précédentes études. Ainsi, une baisse de la mortalité cardiovasculaire, uniquement chez les hommes, a été décrite dans une étude réalisée en Suède sur la période 1972-2004¹⁶ et une étude portant sur des cohortes américaines suivies au cours des années 1971-2000¹⁷. Parmi les études réalisées sur des périodes plus récentes, des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude réalisée en Italie sur la période 2001-2007 pour la mortalité toutes causes¹⁸, alors qu'une étude menée aux États-Unis sur la période 1997-2006 mettait

en évidence des diminutions parallèles de la mortalité cardiovasculaire chez les hommes et les femmes¹⁹.

En France, les études Entred ont mis en évidence entre 2001 et 2007 une amélioration du contrôle glycémique, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie des personnes diabétiques de type 2⁷. Il est probable que ces évolutions favorables du niveau de risque vasculaire soient en partie responsables d'une baisse de la mortalité. Les évolutions sont du même ordre, pour les deux sexes, en ce qui concerne le contrôle de l'hémoglobine glyquée (diminution de la moyenne d'HbA1c de -0,3% chez les hommes et -0,2% chez les femmes) et le LDL-cholestérol (taux de patients avec un LDL-cholestérol <1,30g/l : +19 points), alors qu'une amélioration plus importante est observée chez les femmes pour la pression artérielle (taux d'hommes diabétiques avec une pression artérielle <140/90 mm Hg : +12 points *versus* +22). En ce qui concerne les traitements à visée cardiovasculaire, la progression est moins forte chez les femmes pour les antihypertenseurs (≥1 inhibiteur de l'enzyme de conversion : +2 points pour les hommes *versus* -5 pour les femmes ; ≥1 antagoniste du récepteur de l'angiotensine II : +18 *versus* +16) comme pour les hypolipémiants (≥1 statine : +28 *versus* +20 ; ≥1 fibrates : -5 *versus* -11) (données non publiées). La prévalence de l'obésité (IMC ≥30 kg/m²) a progressé de façon équivalente pour les deux sexes entre 2001 et 2007 (+7 points) et la prévalence de l'obésité morbide (≥35 kg/m²) a augmenté chez les hommes (+4 points) et chez les femmes (+3 points). Le pourcentage de fumeurs a diminué parmi les hommes (-2 points) et augmenté parmi les femmes (+2 points), particulièrement dans la tranche d'âge 45-64 ans (+5 points) (données non publiées).

L'absence de diminution de la mortalité cardiovasculaire observée chez les femmes diabétiques pourrait être liée en partie à l'augmentation de leur consommation de tabac, ainsi qu'à d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Ainsi, des études observationnelles ont suggéré que la réponse au changement de comportement concernant l'activité physique serait moins favorable chez les femmes, pour lesquelles une plus grande fréquence et une plus grande intensité de l'activité seraient nécessaires²⁰. Par ailleurs, des études suggèrent que l'effet propre du diabète serait plus délétère chez les femmes, engendrant un profil de risque cardiovasculaire plus défavorable^{20,21}. L'obésité chez les femmes diabétiques jouerait un rôle plus péjoratif que chez les hommes²⁰.

D'autre part, les femmes bénéficieraient de traitements moins intensifs que les hommes, comme le montre la moins forte progression chez les femmes du traitement par statines et par hypertenseurs observée entre les deux périodes. Une moins bonne observance des traitements par les femmes diabétiques a également été avancée comme hypothèse pour l'absence de diminution de la mortalité cardiovasculaire dans cette population²⁰. Enfin, il existe chez les femmes un nombre plus important de complications après revascularisation et hospitalisation pour maladie cardiovasculaire^{17,20}.

La baisse de la surmortalité globale avec l'avancée en âge, observée au cours de chacune des périodes, a été décrite dans d'autres études, suggérant que l'impact relatif du diabète sur la mortalité est plus grand aux âges où la mortalité est plus faible dans la population générale^{22,23}. Par ailleurs, une diminution de la surmortalité globale entre les deux périodes n'est observée que chez les personnes les plus âgées.

En France, dans la population générale, la mortalité par maladies cardiovasculaires a diminué sur la période 2000-2008 de façon parallèle chez les femmes et les hommes¹. Par ailleurs, une étude récente a montré une diminution, sur la période 2002-2012, de la mortalité par infarctus du myocarde similaire dans les deux sexes chez les 65 ans et plus²⁴. La stabilité de la surmortalité des femmes diabétiques entre les deux périodes semble indiquer une diminution de la mortalité parallèle à celle de la population générale. Les hommes diabétiques, dont la mortalité a diminué plus rapidement que celle des femmes diabétiques, ont vu leur surmortalité par rapport à la population générale se réduire.

Les faibles effectifs de décès n'ont pas permis d'étudier l'évolution de la mortalité par localisation de cancer comme cela est recommandé⁴. L'étude de l'ensemble des cancers, du fait de l'hétérogénéité de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge, peut en effet masquer des évolutions différentes en fonction de la localisation⁴. Il est important de souligner que les cancers, toutes localisations confondues, restent la 2^e cause de décès chez les personnes diabétiques, avec une surmortalité par rapport à la population générale voisine de +25%, avec toutefois une tendance à la diminution dans les deux sexes, qui pourrait en partie être due à une amélioration de la prise en charge et de la prévention des comorbidités chez les personnes diabétiques.

L'étude présente un certain nombre de limites. La population étudiée n'inclut pas les personnes diabétiques non traitées ou traitées seulement par mesures hygiéno-diététiques, les personnes diabétiques non diagnostiquées ainsi que celles hospitalisées sur une longue durée ou résidant en institutions. Par ailleurs, l'algorithme d'identification a pu sélectionner à tort certaines personnes (prescription d'antidiabétiques oraux hors autorisation de mise sur le marché, notamment pour l'hyperglycémie modérée à jeun). Enfin, seules les personnes diabétiques affiliées au Régime général sont incluses dans l'étude, mais ce régime représente plus de 75% des bénéficiaires d'un régime d'assurance maladie.

Les causes de décès ont été analysées en causes initiales, ce qui a sous-estimé la surmortalité pour les complications du diabète, en particulier les maladies cardiovasculaires. En effet, parmi les 11% de certificats de décès sur lesquels le diabète était déclaré en cause initiale de décès, moins de 1% avait un code désignant une complication aiguë du diabète en cause initiale. Parmi les 99% de certificats restant, une pathologie cardiovasculaire était très souvent

reportée en cause contributive. Un nouveau logiciel a par ailleurs été introduit en 2011 pour la codification des causes initiales de décès. Ce logiciel n'a toutefois pas eu d'impact important pour les décès dus aux maladies cardiovasculaires et aux cancers. En effet, l'évolution sur la période 2002-2012 des taux annuels de décès dus à ces pathologies pour la France métropolitaine n'identifie pas de rupture particulière de tendance avant et après 2011.

Enfin, une part de la surmortalité par rapport à la population générale mise en évidence dans cette étude peut être liée au niveau socioéconomique plus défavorable ou à d'autres facteurs plus fréquents dans la population diabétique par rapport à la population non diabétique (tabagisme, obésité, recours aux soins tardif, difficultés de prise en charge...)²⁵, lesquels ne sont pas pris en compte dans le calcul des SMR. Cependant, l'impact sur l'étude des évolutions entre les deux périodes devrait être minime. Une analyse de l'évolution des années de vie perdues entre les deux périodes viendra compléter la présente étude. Elle permettra d'étudier cette évolution en fonction de caractéristiques sociodémographiques, en particulier le niveau de désavantage social de la commune de résidence. Enfin, les analyses n'ont pas été ajustées sur d'autres facteurs de confusion potentiels, en particulier l'ancienneté du diabète et l'âge au diagnostic, car les données n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des personnes incluses dans l'étude²⁶.

Conclusion

Les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de décès chez les personnes diabétiques, suivies de près par les tumeurs malignes. Une baisse de la mortalité a toutefois été observée entre les périodes 2002-2007 et 2007-2012, dont l'amplitude varie selon le sexe. La mortalité globale et par maladies cardiovasculaires des personnes diabétiques a diminué entre ces deux périodes, mais davantage chez les hommes que chez les femmes, alors que la mortalité par cancer a tendance à diminuer de façon similaire pour les deux sexes.

Par rapport à la population générale, la surmortalité des personnes diabétiques a baissé chez les hommes, chez lesquels un excès de +34% est toujours observé alors que chez les femmes, cet excès ne diminue pas et est estimé à +51%. L'excès de mortalité par maladie cardiovasculaire reste élevé chez les hommes (+41%) et plus particulièrement chez les femmes (+74%) chez lesquelles il reste stable entre les deux périodes. Une tendance à la baisse est aussi enregistrée pour la mortalité par cancer, dans les deux sexes, et le sur-risque atteint environ +21% à +26% lors de la période la plus récente.

Ces évolutions, pour la plupart favorables, résultent probablement de l'amélioration du contrôle du risque vasculaire dans la population diabétique observée entre les deux périodes, ainsi que d'une meilleure prise en charge médicale du diabète, de ses complications ou d'autres comorbidités. L'évolution

de la surmortalité cardiovasculaire rappelle cependant l'importance des mesures de prévention des complications cardiovasculaires du diabète et souligne que des progrès doivent être réalisés afin de réduire la surmortalité des personnes diabétiques, en particulier des femmes. ■

Références

- [1] Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données de mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolution depuis 2000. *Bull Epidémiol Hebd.* 2011;(22):249-55. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9517
- [2] Hotchkiss J, Davies C, Dundas R, Hawkins N, Jhund P, Scholes S, *et al.* Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACT_{SEC} model: retrospective analysis using routine data. *BMJ.* 2014;348:g1088. <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1088.long>
- [3] Ford E, Ajani U, Croft J, Critchley J, Labarthe D, Kottke T, *et al.* Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98.
- [4] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim – Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619
- [5] Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-41.
- [6] Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S14-21.
- [7] Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penformis A, Lecomte P, *et al.* Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2009;(42-43):450-5. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=956
- [8] Romon I, Rey G, Mandereau-Bruno L, Weill A, Jouglu E, Eschwège E, *et al.* The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes – the 2001-2006 ENTRED cohort. *Diabet Med.* 2014;31(8):946-53.
- [9] 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. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11086
- [10] Brindel P, Fagot-Campagna A, Petit C, Coliche V, Isnard H, Simon D, *et al.* Entred: lancement d'une étude sur un échantillon national de 10 000 personnes diabétiques traitées. *Bull Epidémiol Hebd.* 2002;(20-21):88-9. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4556
- [11] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, *et al.* *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives.* Paris: Éditions Inserm; 1993. 493 p.
- [12] McEwen LN, Karter AJ, Curb JD, Marrero DG, Crosson JC, Herman WH. Temporal trends in recording of diabetes on death certificates: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care.* 2011;34(7):1529-33.
- [13] Li HY, Jiang YD, Chang CH, Chung CH, Lin BJ, Chuang LM. Mortality trends in patients with diabetes in Taiwan: a nationwide survey in 2000-2009. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(11):645-50.
- [14] Abi Khalil C, Roussel R, Mohammedi K, Danchin N, Marre M. Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality. *Eur J Prev Cardiol.* 2011;19(3):374-81.
- [15] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-91.
- [16] Jansson S, Anderson D, Svärdsudd. Mortality trends in subjects with and without diabetes during 33 years of follow-up. *Diabetes Care.* 2010;33(3):551-6.
- [17] Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med.* 2007;147(3):149-55.
- [18] Monesi L, Baviera M, Marzona I, Avanzini F, Monesi G, Nobili A, *et al.* Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study. *Diabet Med.* 2012;29(3):385-92.
- [19] Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, *et al.* Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1252-7.
- [20] Regensteiner J, Golden S, Huebschmann A, Barrett-Connor E, Chang A, Chyun D, *et al.* Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(25):2424-47.
- [21] Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: a meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(7533):73-8.
- [22] Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, *et al.* Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32.
- [23] Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia.* 2012;55(2):294-302.
- [24] Gabet A, Danchin N, Olié V. Infarctus du myocarde chez la femme: évolutions des taux d'hospitalisation et de la mortalité, France, 2002-2013. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(7-8):100-8. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12849
- [25] Jaffiol C, Thomas F, Bean K, Jégo B, Danchin N. Impact of socioeconomic status on diabetes and cardiovascular risk factors: results of a large French survey. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):56-62.
- [26] Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper M, Hamet P, Harrap S, *et al.* Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(12):2465-74.

Citer cet article

Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Rey G, Piffaretti C, Antero-Jacquemin J, Latouche A, *et al.* Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(37-38):668-75. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016_37-38_1.html

SURMORTALITÉ SUR LA PÉRIODE 2002-2011 DES PERSONNES DIABÉTIQUES TRAITÉES PHARMACOLOGIQUEMENT EN FRANCE MÉTROPOLITAINE PAR RAPPORT À LA POPULATION GÉNÉRALE. COHORTE ENTRED 2001

// EXCESS MORTALITY IN PEOPLE PHARMACOLOGICALLY TREATED FOR DIABETES COMPARED WITH THE GENERAL POPULATION, BETWEEN 2002 AND 2011, IN METROPOLITAN FRANCE. THE 2001 ENTRED COHORT

Laurence Mandereau-Bruno (laurence.mandereau-bruno@santepubliquefrance.fr), Anne Fagot-Campagna², Grégoire Rey³, Clara Piffaretti¹, Juliana Antero-Jacquemin⁴, Aurélien Latouche⁵, Sandrine Fosse-Edorh¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Paris, France

³ Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc), Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴ Institut de recherche biomédicale et d'épidémiologie du sport/ Institut national du sport, de l'expertise et de la performance (Irmes/Insep), Paris

⁵ Conservatoire national des arts et métiers (Cnam), Paris, France

Soumis le 28.07.2016 // Date of submission: 07.28.2016

Résumé // Abstract

Objectif – Étudier la surmortalité à 10 ans, globale et par causes spécifiques, d'une cohorte de personnes diabétiques (Entred 2001) par rapport à la population générale, au cours de la période 2002-2011.

Méthodes – La population d'étude était constituée des adultes âgés de 45 ans et plus affiliés au régime général de l'Assurance maladie résidant en France métropolitaine et ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des trois mois précédant le tirage au sort. Les causes médicales de décès ont été analysées en cause initiale sur la période allant du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2011. Des ratios standardisés de mortalité (SMR) ont été calculés pour comparer la mortalité de la population diabétique à celle de la population générale.

Résultats – L'analyse a porté sur 8 437 personnes de la cohorte Entred 2001 (hommes : 54% ; âge médian à l'inclusion : 65 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes). Pendant les 10 ans de suivi, 35% des personnes sont décédées. L'âge médian au décès était de 77 ans pour les hommes (n=1 686 décès) et de 82 ans pour les femmes (n=1 290). Les principales causes de décès étaient les maladies cardiovasculaires (30%) et les cancers (26%). La surmortalité globale des personnes diabétiques par rapport à la population générale était élevée pour les hommes (1,55, IC95%: [1,48-1,63]) et les femmes (1,63 [1,54-1,72]). Les hommes comme les femmes diabétiques présentaient un excès de mortalité significativement plus élevé par rapport à la population générale pour les maladies cardiovasculaires et rénales ainsi que pour certaines localisations de cancer : pancréas, foie et côlon-rectum. Chez les femmes, on observait une surmortalité par cancer de l'utérus et chez les hommes par cancer de la vessie et leucémie. De plus, un excès de mortalité était retrouvé pour les maladies de l'appareil digestif, les maladies infectieuses et les maladies respiratoires, dont les pneumopathies.

Conclusion – Cette étude souligne à nouveau l'importance de renforcer la prévention et la qualité de la prise en charge des complications dégénératives du diabète. Elle souligne aussi le poids de la polyopathie (cancers surtout, mais aussi maladies infectieuses, maladies de l'appareil digestif, maladies du foie...) et la complexité qu'elle entraîne dans la prise en charge des personnes diabétiques.

Objective – To study the 10-year excess mortality (overall and cause-specific) in the ENTRED 2001 cohort of people with diabetes compared with the general population, between 2002 and 2011.

Methods – Adults aged 45 years and older, living in metropolitan France, beneficiaries of the main French health insurance scheme who had at least one claim for the delivery of oral hypoglycemic agents or insulin in the three months preceding random selection, were included in the study. Analyses were performed using the underlying cause of death during the follow-up period, from January 1, 2002 to December 31, 2011. Standardized mortality ratios (SMR) were computed to assess excess mortality due to diabetes compared with the general population.

Results – The analysis was performed on 8,437 participants in the 2001 Entred cohort (men: 54%; median age at baseline: men 65 years and women 70 years). During the 10-year follow-up period, 35% of people died. Median age at death was 77 years for men (n=1,686 deaths) and 82 years for women (n=1,290). The leading causes of death were cardiovascular diseases (30%) and cancers (26%). The overall excess mortality was high for both men (1.55 95%CI: [1.48-1.63]) and women (1.63 [1.54-1.72]) treated for diabetes compared to the general population. Excess mortality was found in both genders for cardiovascular and renal diseases and for some cancer specific sites: pancreas, liver, colorectum. Excess mortality was found in women for uterine cancer, and in men for bladder cancer and leukemia. Aside from diabetes complications and cancer, excess mortality was found for digestive diseases, infectious diseases and respiratory diseases including pneumonia.

Conclusion – *These results highlight once more the importance of improving prevention and healthcare of the degenerative complications of diabetes. They also highlight the burden of polyopathy (especially cancers, but also infectious diseases, digestive and liver diseases...) and the resulting complexity concerning healthcare of people with diabetes.*

Mots-clés : Diabète, Surmortalité, Cohorte, Population générale

// **Keywords:** Diabetes, Excess mortality, Cohort, General population

Introduction

Un excès de mortalité (toutes causes ou par certaines causes spécifiques) des personnes diabétiques comparées aux personnes non diabétiques, est décrit dans la littérature^{1,2}. En France, une précédente analyse portant sur la cohorte Entred 2001 (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques 2001) a permis d'étudier la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques sur la période 2002-2006³.

L'objectif de la présente étude était d'estimer la surmortalité, globale et par causes spécifiques, dans la même cohorte par rapport à la population générale sur une période de 10 ans.

Population et méthodes

La méthodologie d'Entred 2001 a été décrite en détail dans des publications antérieures⁴. La population d'étude était constituée d'un échantillon aléatoire d'adultes affiliés au régime général de l'Assurance maladie, résidant en France métropolitaine et ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des trois mois précédant le tirage au sort (1^{er} janvier 2002). La population d'étude a été restreinte aux personnes de 45 ans et plus afin de sélectionner essentiellement des personnes diabétiques de type 2. La période de suivi s'est étendue du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2011.

La recherche du statut vital a été effectuée par l'Insee dans le Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP). Les causes médicales de décès, issues des certificats de décès, ont été obtenues auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc)⁵. Les causes de décès ont été classées selon les 86 regroupements de la liste européenne succincte 2012 proposée par Eurostat. L'analyse a été réalisée en causes initiales, codées selon la 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10). Elle ne prend pas en compte les causes associées ayant contribué au décès mentionnées sur le certificat de décès.

La comparaison de la mortalité de la cohorte à celle de la population générale a été effectuée à l'aide de SMR (*Standardized Mortality Ratio*). Le nombre attendu de décès a été calculé en utilisant les taux de mortalité de France métropolitaine par sexe, âge (en classes quinquennales) et année calendaire. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés en utilisant l'approximation de Byar⁶. Les SMR ont été calculés pour les grandes catégories de la liste européenne succincte 2012 et pour les causes spécifiques lorsqu'elles représentaient au moins 1% des causes

de décès. Les catégories « autres » n'ont pas été analysées. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide[®] version 7.1.

Résultats

Le statut vital était connu pour 8 437 personnes, soit 97% des personnes pour lesquelles la demande avait été faite, parmi lesquelles on comptait 54% d'hommes (n=4 569). L'âge médian à l'inclusion était de 65 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes.

Le nombre de décès sur la période de suivi de 10 ans était de 2 976 (35%). Pour 2 961 d'entre eux (99,5%), la cause de décès a pu être appariée. L'âge médian au décès était de 77 ans pour les hommes (n=1 686 décès) et de 82 ans pour les femmes (n=1 290 décès).

Les maladies de l'appareil circulatoire et les tumeurs malignes représentaient respectivement 30% et 26% des causes initiales de décès. Le diabète était la troisième cause initiale de décès déclarée (13%), suivi par les maladies respiratoires (5%), les maladies de l'appareil digestif (4%), les maladies de l'appareil génito-urinaire (2%) et les maladies infectieuses (2%).

La surmortalité globale et par causes spécifiques des personnes diabétiques de la cohorte Entred 2001 par rapport à la population générale, sur la période 2002-2011, est présentée dans le tableau ci-après.

Discussion

L'étude a permis d'estimer la surmortalité, par rapport à la population générale, d'une large cohorte représentative de plus de 8 000 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement, résidant en France métropolitaine et suivies pendant 10 ans, entre 2002 et 2011. Cette plus longue durée de suivi permet de compléter la précédente analyse réalisée sur cinq ans³. Ainsi, alors que 15% des patients étaient décédés à 5 ans, l'effectif atteint plus d'un tiers à 10 ans dans cette population âgée en moyenne à l'inclusion de 65 ans chez les hommes et 70 ans chez les femmes.

Bien que l'âge médian au décès soit élevé (77 ans pour les hommes diabétiques et 82 ans pour les femmes diabétiques), l'excès de mortalité globale des personnes diabétiques par rapport à la population générale est élevé pour les hommes (+55%) comme pour les femmes (+63%).

Cette surmortalité est retrouvée pour les maladies cardiovasculaires et rénales, complications majeures connues du diabète⁷. La mortalité due

Nombre de décès et surmortalité globale et par causes spécifiques des personnes diabétiques de la cohorte Entred 2001 (≥45 ans) par rapport à la population générale, France, 2002-2011

Cause initiale de décès	Codes CIM-10	Total			Hommes			Femmes		
		n	SMR	IC95%	n	SMR	IC95%	n	SMR	IC95%
Maladies infectieuses et parasitaires	A00-B99	49	1,36	1,00-1,79	29	1,46	0,98-2,10	20	1,23	0,75-1,90
Tumeurs malignes	C00-C97	765	1,34	1,25-1,44	504	1,32	1,21-1,44	261	1,38	1,22-1,56
Tumeur maligne du côlon, rectum et anus	C18-C21	98	1,48	1,20-1,80	57	1,41	1,07-1,83	41	1,58	1,13-2,14
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires	C22	80	2,53	2,00-3,15	64	2,56	1,97-3,27	16	2,40	1,37-3,89
Tumeur maligne du pancréas	C25	60	1,83	1,40-2,35	31	1,63	1,11-2,32	29	2,10	1,41-3,02
Tumeur maligne de la trachée, des bronches et du poumon	C33-C34	118	1,08	0,90-1,30	101	1,11	0,90-1,34	17	0,97	0,57-1,56
Tumeur maligne du sein	C50	-	-	-	-	-	-	36	1,09	0,76-1,51
Tumeur maligne de l'utérus	C53-C55	-	-	-	-	-	-	20	2,19	1,34-3,39
Tumeur maligne de la prostate	C61	-	-	-	33	0,78	0,54-1,10	-	-	-
Tumeur maligne de la vessie	C67	34	1,66	1,15-2,33	26	1,57	1,02-2,30	8	2,07	0,89-4,08
Leucémie	C91-C95	30	1,44	0,97-2,05	22	1,70	1,07-2,58	8	1,00	0,43-1,98
Maladies de l'appareil circulatoire	I00-I99	900	1,65	1,54-1,76	484	1,64	1,50-1,79	416	1,66	1,50-1,83
Cardiopathies ischémiques	I20-I25	324	2,16	1,93-2,41	199	2,09	1,81-2,40	125	2,28	1,90-2,71
Autres cardiopathies	I30-I51	255	1,47	1,29-1,66	119	1,36	1,12-1,62	136	1,58	1,33-1,87
Maladies cérébrovasculaires	I60-I69	180	1,44	1,24-1,67	95	1,54	1,25-1,89	85	1,34	1,07-1,66
Troubles mentaux et du comportement	F01-F99	50	0,91	0,67-1,20	24	0,94	0,60-1,40	26	0,88	0,58-1,29
Maladies du système nerveux et des organes des sens	G00-H95	99	0,96	0,78-1,17	50	1,04	0,78-1,38	49	0,89	0,66-1,18
Maladies de l'appareil respiratoire	J00-J99	154	1,25	1,06-1,46	88	1,18	0,95-1,45	66	1,36	1,05-1,73
Pneumopathies	J12-J18	57	1,55	1,17-2,00	30	1,49	1,00-2,13	27	1,61	1,06-2,35
Maladies de l'appareil digestif	K00-K92	131	1,62	1,35-1,92	71	1,48	1,15-1,86	60	1,82	1,39-2,35
Cirrhoses, fibroses et hépatites chroniques	K70, K73-K74	52	2,17	1,62-2,84	32	1,73	1,18-2,44	20	3,68	2,25-5,68
Maladies de l'appareil génito-urinaire	N00-N99	67	2,08	1,61-2,64	36	2,00	1,40-2,77	31	2,18	1,48-3,09
Néphropathies	N00-N19	51	2,07	1,54-2,76	27	1,96	1,29-2,86	24	2,21	1,42-3,29
Symptômes et états morbides mal définis	R00-R99	142	1,26	1,06-1,49	60	1,07	0,82-1,38	82	1,45	1,15-1,80
Causes externes de morbidité et mortalité	V01-Y89	108	1,12	0,82-1,36	65	1,14	0,88-1,45	43	1,10	0,80-1,48
Toutes causes	-	2 976	1,58	1,53-1,64	1 686	1,55	1,48-1,63	1 290	1,63	1,54-1,72

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^e révision ; SMR : ratios standardisés de mortalité ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

aux cardiopathies ischémiques et aux néphropathies est ainsi plus que doublée chez les patients diabétiques. Ces résultats sont en concordance avec ceux de nombreuses études internationales^{1,2,8}. Un excès de mortalité est aussi retrouvé pour les maladies cérébrovasculaires et l'ensemble des autres pathologies cardiovasculaires, estimé à de plus de 40%.

Concernant les cancers toutes localisations confondues, l'excès de mortalité par rapport à la population générale est plus modéré, chez les hommes comme chez les femmes diabétiques, de l'ordre de 34%, en cohérence avec les résultats de la littérature⁹.

De nombreuses études et méta-analyses ont mis en évidence une association entre le diabète et l'augmentation de l'incidence et de la mortalité de certaines

localisations cancéreuses⁹ : foie¹⁰, côlon-rectum¹¹, vessie¹², pancréas¹³, sein¹¹ et corps de l'utérus¹⁴. Par ailleurs, une incidence plus faible du cancer de la prostate chez les hommes diabétiques par rapport aux non diabétiques et un meilleur pronostic chez les hommes diabétiques atteints de cancer de la prostate ont aussi été décrits^{15,16}.

En cohérence avec les résultats de ces études, le risque de mortalité parmi les personnes diabétiques de notre étude est plus élevé que dans la population générale pour les cancers du pancréas (+83%), du côlon-rectum (+48%) et surtout du foie (plus du double), chez les hommes comme chez les femmes. Un excès de mortalité par cancer de l'utérus chez les femmes (doublement du risque de mortalité)

et de cancer de la vessie chez les femmes (doublement non significatif du fait de petits effectifs) comme chez les hommes (+57%) est également mis en évidence.

En revanche, il existe une sous-mortalité par cancer de la prostate à 10 ans comme à 5 ans³ dans la cohorte, mais elle reste non significative. L'étude ne met pas non plus en évidence chez les femmes un excès de mortalité par cancer du sein, ce qui pourrait être expliqué par un bon pronostic de survie associé à cette localisation. Par ailleurs, un excès de mortalité par leucémie est mis en évidence chez les hommes (+70%), mais pas chez les femmes. Une première méta-analyse a récemment rapporté une incidence plus élevée de leucémie chez les hommes diabétiques comparés aux non diabétiques¹⁷. Les auteurs concluent cependant à la nécessité de confirmer le résultat par de nouvelles études.

Il existe plusieurs mécanismes plausibles concernant l'effet du diabète sur le risque de cancer. Sur le plan biologique, l'insulinorésistance entraîne une hyperinsulinémie secondaire. Or, l'insuline a un effet de facteur de croissance sur la prolifération cellulaire et sur l'inhibition de l'apoptose. De plus, l'hyperglycémie peut jouer un rôle propre de promoteur du cancer⁹. Par ailleurs, outre l'âge et le sexe, certains facteurs de risque sont communs au diabète et à certains cancers, comme l'obésité, une alimentation défavorable à la santé, une consommation excessive d'alcool, le tabac et l'inactivité physique. Ces facteurs pourraient expliquer, s'ils ne sont pas pris en compte dans les analyses, la relation observée⁹. Cependant, les résultats de nombreuses études montrent une association persistante après prise en compte de ces facteurs^{1,2}. Une attention particulière portée aux cancers chez les personnes diabétiques, qui serait liée à un meilleur suivi par rapport à la population générale, semble n'expliquer que partiellement l'association entre diabète et incidence du cancer diagnostiqué¹⁸. Enfin, certains traitements du diabète pourraient favoriser l'apparition d'un cancer par l'élévation de l'insulinémie qu'ils entraînent, alors que par ailleurs, les traitements dont l'action augmente la sensibilité à l'insuline, comme la metformine, semblent diminuer le risque⁹. De même, certains traitements des comorbidités du diabète pourraient avoir un impact sur le risque de cancer⁹.

Enfin, une relation inverse entre diabète et cancer du pancréas pourrait exister : le diabète pourrait être une conséquence du cancer¹³.

Dans notre étude, les maladies de l'appareil digestif sont fortement associées à un excès de mortalité des personnes diabétiques. En particulier, les maladies graves du foie (cirrhoses, fibroses et hépatites chroniques) entraînent une surmortalité globalement doublée, voire plus que triplée chez les femmes, comme cela a été décrit dans des études internationales^{1,2,19}. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette observation : la consommation d'alcool et son effet sur l'intolérance au glucose ou sur les pancréatites, la fréquence un peu plus élevée parmi les personnes diabétiques des hépatites (principalement l'hépatite C) et surtout des stéatoses

hépatiques non alcooliques (SHNA) pouvant évoluer vers des formes hépatiques graves¹⁹.

Les personnes diabétiques incluses dans l'étude ont un excès modéré de mortalité par rapport à la population générale pour les maladies infectieuses (+36%) et les maladies respiratoires (+25%), dont les pneumopathies, comme cela a déjà été décrit dans la littérature^{1,2,8,18,20}. L'altération des défenses immunitaires due à l'hyperglycémie, conjuguée à la présence fréquente de complications micro- ou macro-vasculaires peuvent expliquer l'excès de mortalité observé chez les personnes diabétiques²⁰.

Toutefois notre étude présente un certain nombre de limites. La population étudiée n'inclut pas les personnes diabétiques non traitées ou traitées seulement par mesures hygiéno-diététiques, les personnes diabétiques non diagnostiquées ainsi que celles hospitalisées sur une longue durée ou résidant en institution. Par ailleurs, l'algorithme d'identification a pu sélectionner à tort certaines personnes (prescription d'antidiabétiques oraux hors autorisation de mise sur le marché dans le cas d'une hyperglycémie modérée à jeun notamment). Enfin, seules les personnes diabétiques affiliées au Régime général sont incluses dans l'étude. Cependant, ce régime représente plus de 75% des bénéficiaires d'un régime d'assurance maladie.

La surmortalité pour les complications du diabète, en particulier les maladies cardiovasculaires, a été sous-estimée du fait de la présence en cause initiale de décès d'un code de diabète. En effet, parmi les 13% de certificats de décès sur lesquels le diabète était déclaré en cause initiale, moins de 1% avait un code désignant une complication aiguë du diabète. Parmi les 99% de certificats restant, une pathologie cardiovasculaire était reportée en cause associée sur 80% des certificats et une pathologie rénale sur 20%. Un nouveau logiciel de codification des causes initiales de décès a été introduit en 2011. Le cas échéant, son utilisation ne peut avoir eu qu'un très faible impact sur les associations étudiées compte tenu de la période de suivi de l'étude, de 2002 à 2011.

Une part de la surmortalité mise en évidence dans cette étude pourrait être liée à un niveau socio-économique plus défavorable dans la population diabétique²¹, non pris en compte dans le calcul des SMR. Enfin, les analyses n'ont pas été ajustées sur des facteurs de confusion potentiels comme l'ancienneté du diabète, l'âge au diagnostic, l'équilibre glycémique, les facteurs de risque connus des causes de mortalité étudiées dans l'étude, ainsi que les traitements⁹. Ces informations ne sont pas disponibles pour l'ensemble de la population d'étude et leur non prise en compte dans les analyses constitue une limite majeure de notre étude.

Conclusion

Cette étude souligne à nouveau l'importance de renforcer la prévention et la qualité de la prise en charge des complications cardiovasculaires et rénales du diabète. Elle souligne aussi le poids

de la polyopathie (cancers surtout, mais aussi maladies infectieuses, maladies de l'appareil digestif, maladies du foie...) et la complexité qu'elle entraîne dans la prise en charge des personnes diabétiques. ■

Références

[1] Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-41.

[2] Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million US adults. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1835-44.

[3] Romon I, Rey G, Mandereau-Bruno L, Weill A, Jouglu E, Eschwège E, *et al.* The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes – the 2001-2006 ENTRED cohort. *Diabet Med.* 2014;31(8):946-53.

[4] Brindel P, Fagot-Campagna A, Petit C, Coliche V, Isnard H, Simon D, *et al.* Entred: lancement d'une étude sur un échantillon national de 10 000 personnes diabétiques traitées. *Bull Epidémiol Hebd.* 2002;(20-21):88-9. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4556

[5] Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Rey G, Piffaretti C, Antero-Jacquemin J, Latouche A. Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(37-38):668-75. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016_37-38_1.html

[6] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, *et al.* *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives.* Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2009. 498 p.

[7] Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5 Suppl):S35-S42.

[8] Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia.* 2012;55(2):294-302.

[9] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):225-32.

[10] Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, *et al.* Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2012;130(7):1639-48.

[11] De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiters R, van Eijck CM. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence

and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(11):1421-9.

[12] Zhu Z, Zhang X, Shen Z, Zhong S, Wang X, Lu Y, *et al.* Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56662. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056662>

[13] Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012;51(1):64-74.

[14] Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins D, Zeidan A. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):163-71.

[15] Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2056-62.

[16] Margel D, Urbach DR, Lipscombe LL, Bell CM, Kulkarni G, Austin PC, *et al.* Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3069-75.

[17] Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, Nemr S, Mitri J. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood.* 2012;119(21):4845-50.

[18] Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care.* 2015;38(2):264-70.

[19] Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 2:24-7.

[20] Magliano DJ, Harding JL, Cohen K, Huxley RR, Davis WA, Shaw JE. Excess risk of dying from infectious causes in those with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1274-80.

[21] Jaffiol C, Thomas F, Bean K, Jego B, Danchin N. Impact of socioeconomic status on diabetes and cardiovascular risk factors: results of a large French survey. *Diabetes Metab.* 2013;39(1): 56-62.

Citer cet article

Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Rey G, Piffaretti C, Antero-Jacquemin J, Latouche A, *et al.* Surmortalité sur la période 2002-2011 des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine par rapport à la population générale. *Cohorte Entred 2001.* *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(37-38):676-80. http://invs.sante-publiquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016_37-38_2.html

DÉTERMINANTS DE LA MORTALITÉ DES PERSONNES DIABÉTIQUES DE TYPE 2. COHORTES ENTRED, FRANCE, 2002-2013

// DETERMINANTS OF MORTALITY IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES. ENTRED COHORTS, FRANCE, 2002-2013

Clara Piffaretti¹ (clara.piffaretti@gmail.com), Anne Fagot-Campagna², Grégoire Rey³, Juliana Antero-Jacquemin⁴, Aurélien Latouche⁵, Laurence Mandereau-Bruno¹, Sandrine Fosse-Edorh¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Paris, France

³ Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc), Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴ Institut de recherche biomédicale et d'épidémiologie du sport/ Institut national du sport, de l'expertise et de la performance (Irmes/Insep), Paris

⁵ Conservatoire national des arts et métiers (Cnam), Paris, France

Soumis le 08.07.2016 // Date of submission: 07.08.2016

Résumé // Abstract

Introduction – La mortalité des personnes diabétiques reste élevée en France, de même que leur surmortalité par rapport à la population générale. Dans ce contexte, la compréhension des déterminants de la mortalité des personnes diabétiques, peu étudiés en France, est essentielle. L'objectif de notre étude était d'étudier les déterminants de la mortalité des personnes diabétiques de type 2.

Méthodes – La population d'étude était composée des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à un auto-questionnaire dans le cadre des enquêtes Entred 2001 ou Entred 2007. Les participants ont été suivis jusqu'en février 2013. Les analyses de survie ont été réalisées à partir d'un modèle de Cox utilisant l'âge comme échelle de temps. Une analyse de sous-groupe a été réalisée sur les personnes dont le médecin avait répondu à un questionnaire.

Résultats – Parmi les 7 218 personnes incluses, les âges moyens à l'inclusion et au décès étaient respectivement de 65 et 72 ans. La proportion de décès était de 21%.

En analyse multivariée, les déterminants de la mortalité étaient : l'obésité non morbide (RR=1,21, IC95%: [1,02-1,43]) et l'obésité morbide (RR=1,76 [1,43-2,18]), le diagnostic de diabète posé suite à des symptômes (RR=1,19 [1,03-1,37]) plutôt que suite à un dépistage et la consommation de tabac (RR=1,49 [1,26-1,77]), ainsi que le sexe masculin (RR=1,76 [1,53-2,02]), l'appartenance à la cohorte Entred 2007 par rapport à Entred 2001 (RR=0,84 [0,74-0,95]), le niveau socioéconomique (avec un sur-risque notamment chez les ouvriers (RR=1,36 [1,11-1,67]) par rapport aux cadres), le fait de bénéficier d'une affection longue durée (RR=1,29 [1,08-1,54]), le traitement par insuline seule (RR=1,45 [1,21-1,74]) ou par insuline associée à un ou des antidiabétiques oraux (RR=1,37 [1,12-1,68]) par rapport à un traitement par un seul antidiabétique oral et les complications podologiques ou rénales graves (RR=1,97 [1,68-2,31]) et coronaires (RR=1,39 [1,22-1,59]).

Conclusion – Certains déterminants mis en évidence sont largement modifiables. Ces résultats rappellent l'importance de la prévention, qui doit passer par une éducation thérapeutique adaptée, afin de modifier le mode de vie des personnes diabétiques de type 2 et d'améliorer la prise en charge des complications. Cette prévention doit être adaptée au profil socioéconomique de la personne diabétique afin de réduire les inégalités sociales observées dans la mortalité liée au diabète.

Introduction – Mortality of people with diabetes is still high in France, as is their excess mortality compared with the general population. In this context, it is essential to understand the determinants of mortality in people with diabetes. The objective of this study was to examine the determinants of mortality in people with type 2 diabetes.

Methods – The study population consisted in people with type 2 diabetes that replied to a self-administered questionnaire from the ENTRED 2001 and the ENTRED 2007 surveys. Participants were followed up until February 2013. Survival analyses were performed with a Cox model using age as a time scale. A subgroup analysis was conducted among participants for whom physicians had replied to a questionnaire.

Results – Among the 7,218 participants, median age at inclusion and death were 65 and 72 years, respectively. The proportion of deaths was 21%.

In multivariate analysis, determinants of mortality were: non-morbid obesity (RR=1.21, 95%CI: [1.02-1.43]) and morbid obesity (RR=1.76 [1.43-2.18]), diagnosis of diabetes established after symptoms (RR=1.19 [1.03-1.37]) rather than after a screening and tobacco consumption (RR=1.49 [1.26-1.77]), along with the fact of being a man (RR=1.76 [1.53-2.02]), participation in the 2007 ENTRED cohort vs. 2001 ENTRED cohort (RR=0.84 [0.74-0.95]),

socio-economic category (with an excess risk in blue-collar workers (RR=1.36 [1.11-1.67]) compared to executives), registration for long term illness exemption (RR=1.29 [1.08-1.54]), treatment by insulin alone (RR=1.45 [1.21-1.74]) or by insulin and one or more oral antidiabetic drugs (RR=1.37 [1.12-1.68]) compared to a treatment based on one oral antidiabetic drug only, foot or renal complications (RR=1.97 [1.68-2.31]) and coronary complications (RR=1.39 [1.22-1.59]).

Conclusion – Some determinants identified are widely modifiable. These results highlight the importance of prevention, which must involve appropriate therapeutic education in order to change lifestyles of people with type 2 diabetes, and improve the management of complications. This prevention must be adapted to the socio-economic profile of people with diabetes to reduce social inequalities observed in mortality linked with diabetes.

Mots-clés : Diabète de type 2, Mortalité, Études de cohorte, Facteurs de risque, Analyse de survie
// Keywords: Diabetes Type 2, Mortality, Cohort studies, Risk factors, Survival analysis

Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui touchait plus de 420 millions d'adultes en 2014 dans le monde¹. En 2012, 1,5 million de décès étaient directement dus au diabète¹. En France, en 2009, plus de 34 000 certificats de décès mentionnaient un diabète parmi les causes multiples de décès (environ 6% des décès)². Cependant, le diabète est largement sous déclaré dans les certificats de décès. Dans le suivi à cinq ans de la cohorte Entred 2001 (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques), le diagnostic de diabète n'était ainsi mentionné que dans 47% des certificats de personnes diabétiques pharmacologiquement traitées mentionnant des complications directement liées au diabète³. Cette forte sous-déclaration est également décrite dans la littérature internationale⁴.

La mortalité des personnes diabétiques reste élevée en France, malgré une diminution observée des taux de décès standardisés sur l'âge de 26% chez les hommes et 11% chez les femmes, entre deux périodes de suivi des cohortes Entred (janvier 2002-décembre 2006 et août 2007-juillet 2012)⁵. Par rapport à la population générale, la surmortalité des personnes diabétiques est importante dans la littérature internationale^{6,7} comme en France où la surmortalité à cinq ans est estimée à 30% chez les hommes et 50% chez les femmes⁵.

Dans ce contexte, la compréhension des déterminants de la mortalité des personnes diabétiques est essentielle. Or, ces déterminants ont été peu étudiés en France. Un suivi sur cinq ans de la cohorte française Entred 2001 avait permis une première analyse, avec une puissance limitée par le nombre de décès observés (n=361)^{3,8}.

L'objectif de l'étude présentée ici était d'étudier les déterminants de la mortalité de personnes diabétiques de type 2 à partir du suivi de 2002 à 2013 de l'ensemble des deux cohortes Entred 2001 et Entred 2007.

Population et méthodes

Les études Entred

Entred 2001 et Entred 2007 sont deux cohortes indépendantes, comprenant respectivement 10 000 et 8 950 personnes, tirées au sort en 2001 et 2007 à partir des bases de consommation médicale

de l'Assurance maladie parmi les personnes traitées pharmacologiquement pour diabète. La méthodologie précise de ces études a été détaillée dans des publications antérieures^{3,8-11}.

Notre population d'étude (N=7 218) correspond à l'ensemble des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire des études Entred 2001 (n=3 324) et Entred 2007 (n=3 894).

La période de suivi s'étend de la date d'envoi des questionnaires (janvier 2002 pour Entred 2001 et octobre 2007 pour Entred 2007) à la date de recherche du statut vital (février 2013). Le statut vital a été recherché dans le répertoire national d'identification des personnes physiques (Insee) et a pu être déterminé dans 97,5% des cas. Lorsque le statut vital n'a pas été retrouvé (n=181), le participant a été considéré comme perdu de vue et la durée de son suivi a été arrêtée à la date de réception de son auto-questionnaire.

Les données

Les données recueillies proviennent de plusieurs sources complémentaires : des données médico-administratives (consommation médicale, statut vital) et des questionnaires (auto-questionnaire patient et questionnaire médecin-soignant).

L'âge, le sexe, le fait de bénéficier d'une affection de longue durée (ALD) et le traitement antidiabétique proviennent des bases de consommation médicale de l'Assurance maladie.

L'ancienneté du diabète, la profession et la catégorie socioprofessionnelle (PCS), les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme et surpoids – indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 29 kg/m² – obésité non morbide – IMC compris entre 30 et 34 kg/m² – et morbide – IMC ≥35 kg/m²), les antécédents de complications coronaires (infarctus du myocarde, angor, revascularisation coronaire) et podologiques (mal perforant plantaire, amputation) ou rénales (dialyse, greffe rénale) sont issus des auto-questionnaires patients.

Les autres facteurs de risque vasculaire (consommation d'alcool, niveaux de contrôle du LDL-cholestérol, de la tension artérielle et de l'hémoglobine glyquée) et les autres complications (accident vasculaire cérébral, non perception du monofilament) sont issus des questionnaires médecin-soignant.

Le type de diabète a été défini par un algorithme épidémiologique classant les personnes comme diabétiques de type 1 ou de type 2, hors type de diabète particulier mentionné par le médecin. Ont été considérés comme diabétiques de type 1 les participants dont le diabète a été diagnostiqué avant 45 ans et dont l'insulinothérapie a été débutée dans les deux ans suivant la découverte du diabète. Les analyses ont été restreintes aux personnes diabétiques de type 2.

Analyses statistiques

Après avoir étudié la distribution des caractéristiques des personnes diabétiques de type 2, nous avons calculé des taux de mortalité pour 1 000 personnes-années (PA), selon les variables décrites comme déterminants de la mortalité des personnes diabétiques de type 2 dans la littérature. Lorsque la fréquence des données manquantes des variables qualitatives dépassait 10%, une catégorie « Données manquantes » a été créée et analysée en tant que telle.

L'estimation de la survie a été effectuée en utilisant l'âge comme échelle de temps, dans les analyses bivariées (tests du Log-rank) et multivariées (modèle de Cox), afin de tenir compte du fait que seules les personnes ayant survécu jusqu'à la date d'inclusion contribuaient à l'estimation^{12,13}. Les modèles à risques proportionnels de Cox ont été construits en incluant les variables significatives ($p < 0,05$) lors des analyses bivariées. Les variables qui n'étaient plus significatives en multivarié étaient exclues par la suite.

Certaines variables non significatives en bivarié ont été conservées dans le modèle (variables forcées) au vu de leur importance dans la littérature : l'ancienneté du diabète déclarée et la déclaration d'une hypertension artérielle. Le volet d'enquête, c'est-à-dire l'appartenance à la cohorte Entred 2001 ou Entred 2007, a également été forcé dans le modèle afin de prendre en compte un éventuel biais méthodologique lié à la mise en commun de données issues de deux volets d'enquête distincts. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée à l'aide de l'étude des résidus de Schoenfeld. Les interactions entre les covariables ont été testées.

Une analyse en sous-groupe a été réalisée à partir des participants pour lesquels l'auto-questionnaire patient et le questionnaire médecin-soignant étaient remplis.

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels SAS Entreprise Guide® (v7.1) pour la gestion des données, les analyses descriptives et multivariées, et R (v 3.1) pour les analyses bivariées et l'étude de l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Résultats

Parmi les 7 218 personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire, l'âge moyen à l'inclusion était de 65 ans (identique pour chacune des deux cohortes) et l'âge moyen au décès de 72 ans. Dans les cohortes Entred 2001 et Entred 2007, les temps de suivi médian étaient respectivement de 11 ans

et 1 mois et de 5 ans et 4 mois, et les nombres de personnes décédées étaient respectivement de 1 002 et 522, soit au total 1 524 décès (21%). Les principales caractéristiques de l'ensemble des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire soit en 2001, soit en 2007, sont présentées dans le tableau 1.

Dans l'analyse multivariée (figure 1, modèle « patient »), par ordre décroissant de risque, une association statistiquement significative avec la mortalité des personnes diabétiques de type 2 était mise en évidence chez celles ayant une complication podologique ou rénale (risque relatif, RR=1,97, IC95%: [1,68-2,31]) et chez les personnes ayant une obésité morbide (RR=1,76 [1,43-2,18]) ou non morbide (RR=1,21 [1,02-1,43]). Le risque de décès était significativement plus élevé chez les hommes (RR=1,76 [1,53-2,02]) et chez les personnes ayant déclaré fumer (RR=1,49 [1,26-1,77]). Le risque de décès était également plus élevé chez les personnes traitées par insuline seule (RR=1,45 [1,21-1,74]) ou insuline associée à un ou des antidiabétiques oraux (ADO) (RR=1,37 [1,12-1,68]) par rapport à celles traitées par seulement un ADO, ainsi que chez les personnes ayant une complication coronaire (RR=1,39 [1,22-1,59]). Le risque de décès était également significativement plus élevé chez les ouvriers (RR=1,36 [1,11-1,67]) et chez les artisans, commerçants et chefs d'entreprise (RR=1,30 [1,02-1,65]) que chez les cadres, ainsi que chez les personnes prises en charge pour ALD (RR=1,29 [1,08-1,54]). Enfin, les personnes dont le diabète avait été découvert à la suite de symptômes (RR=1,19 [1,03-1,37]) avaient un risque relatif plus élevé par rapport à celles dont le diagnostic de diabète avait été posé suite à un dépistage.

Le risque de décès était significativement moins élevé chez les personnes ayant déclaré une dyslipidémie (RR=0,80 [0,71-0,9]). Les associations entre l'hypertension artérielle, l'ancienneté du diabète, le fait d'avoir déclaré au moins 3 hypoglycémies sévères au cours des trois derniers mois et la mortalité n'étaient pas significatives.

Concernant les deux enquêtes Entred, le risque de décès était significativement moins élevé chez les participants à l'enquête Entred 2007. Aucune interaction significative n'a été observée entre les variables prises en compte dans l'analyse multivariée.

Dans le sous-groupe des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire et pour lesquelles le médecin a aussi répondu à un questionnaire (n=3 785), 705 personnes (soit 19%) étaient décédées pendant la période de suivi. Les âges moyens à l'inclusion et au décès étaient identiques à ceux de la population totale de notre étude. Les principales caractéristiques de ce sous-groupe de personnes diabétiques de type 2 sont présentées dans le tableau 2.

Dans l'analyse multivariée effectuée dans ce sous-groupe (figure 2, modèle « médecin »), parmi les déterminants auto-déclarés de la mortalité, le volet

Tableau 1

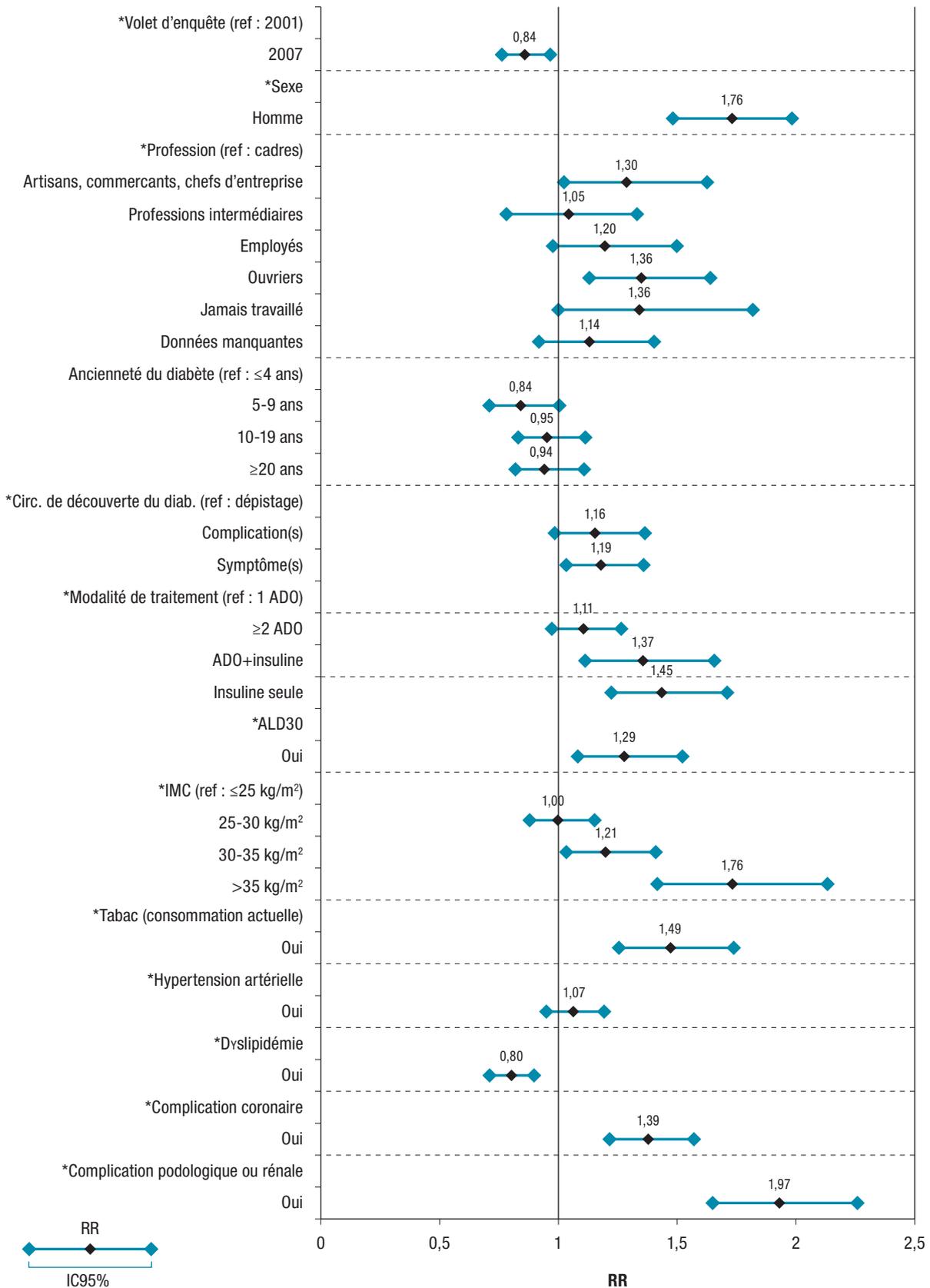
Caractéristiques à l'inclusion des cohortes Entred 2001 et Entred 2007 et taux de mortalité des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire patient (N=7 218), France

		Fréquence (%)	Taux de mortalité pour 1 000 PA	p*
Volet d'enquête	Enquête 2001	46,1	32,7	0,40
	Enquête 2007	53,9	27,3	
Sexe	Femme	43,6	25,5	<0,0001
	Homme	56,4	34,9	
Âge	<65 ans	46,6	12,3	0,25
	65-74 ans	32,8	32,6	
	75-84 ans	17,7	71,4	
	≥85 ans	2,8	157,3	
Profession et catégorie socioprofessionnelle	Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	9,0	41,0	0,0004
	Cadres	9,6	29,2	
	Professions intermédiaires	11,7	24,4	
	Employés	18,4	22,8	
	Ouvriers	26,7	31,7	
	Jamais travaillé	6,3	30,4	
	Données manquantes	18,3	36,5	
Vivre seul	Non	70,8	26,8	0,62
	Oui	29,2	39,4	
Pays de naissance	France métropolitaine	79,4	32,3	0,11
	Afrique du Nord	10,0	24,3	
	Autres	10,6	23,8	
Ancienneté du diabète	≤4 ans	29,4	23,0	0,01
	5-9 ans	21,8	22,4	
	10-19 ans	29,0	31,1	
	≥20 ans	19,8	47,4	
Circonstances de découverte du diabète	Complication(s)	12,9	43,6	<0,0001
	Symptôme(s)	19,8	31,0	
	Dépistage	67,3	27,9	
Modalité de traitement antidiabétique	1 ADO	41,4	26,6	<0,0001
	≥2 ADO	40,0	26,2	
	ADO + Insuline	10,1	38,4	
	Insuline seule	8,5	67,0	
Prise en charge à 100% pour une ALD quelle qu'elle soit	Non	17,6	19,7	<0,0001
	Oui	82,4	33,3	
Indice de masse corporelle (IMC, kg/m²)	<25	23,6	35,8	<0,0001
	25-29	39,2	29,7	
	30-34	25,1	27,8	
	≥35	12,1	29,5	
Tabagisme actuel	Non	85,8	30,5	<0,0001
	Oui	14,2	29,4	
Hypertension artérielle	Non	41,7	28,2	0,70
	Oui	58,3	31,7	
Dyslipidémie	Non	45,4	35,5	0,001
	Oui	54,6	26,2	
Complication coronaire	Non	79,5	24,8	<0,0001
	Oui	20,5	53,1	
Complication podologique ou rénale	Non	90,0	27,6	<0,0001
	Oui	10,0	60,3	
Au moins 3 hypoglycémies sévères au cours des trois derniers mois	Non	96,3	29,3	0,001
	Oui	3,7	42,0	

* Le test réalisé est un test du Log-rank qui utilise l'âge au décès comme échelle de temps, avec troncature à gauche à l'âge à l'inclusion. PA : personnes-années ; ADO : antidiabétique oral ; ALD : affection de longue durée.

Figure 1

Déterminants de la mortalité des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire patient d'une des deux cohortes Entred (France) : modèle « patient »[§] (n=6 010)



[§] « Au moins 3 hypoglycémies sévères au cours des trois derniers mois » : variable exclue du modèle de Cox car non significative.

*p < 0,05. IC95% : intervalle de confiance à 95%.

ADO : antidiabétique oral ; ALD : affection de longue durée ; RR : risque relatif ; IMC : indice de masse corporelle.

Tableau 2

Caractéristiques à l'inclusion des cohortes Entred 2001 et Entred 2007 (France) et taux de mortalité des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire patient et dont le médecin a répondu au questionnaire médecin-soignant (n=3 785)

		Fréquence (%)	Taux de mortalité pour 1 000 PA	p'
Consommation d'alcool	Oui	13,8	37,6	<0,0001
	Non	80,1	25,8	
	Ne sait pas	6,1	21,2	
Accident vasculaire cérébral	Oui	4,9	58,1	0,001
	Non	95,1	25,8	
Taux de LDL-Cholestérol (g/L)	Données manquantes	30,2	34,5	0,01
	<1	25,9	24,8	
	1-1,3	22,6	24,6	
	1,3-1,6	15,3	21,7	
	≥1,6	6,0	28,2	
HbA1c (%)	≤7	54,6	24,5	<0,0001
	7-8	25,7	26,6	
	8-9	11,3	35,0	
	>9	8,3	39,8	
Tension artérielle (mm Hg)	<130/80	11,8	22,6	0,46
	[130/80-140/90[42,5	24,3	
	[140/90-160/95[39,6	31,8	
	≥160/95	6,1	28,7	
Rétinopathie diabétique	Oui	8,2	33,5	0,01
	Non	68,3	24,1	
	Ne sait pas	9,2	35,5	
	Données manquantes	14,3	34,1	
Monofilament perçu	Oui	57,0	22,8	0,0003
	Non	11,2	46,3	
	Ne sait pas	31,8	30,6	

* Le test réalisé est un test du Log-rank qui utilise l'âge au décès comme échelle de temps, avec troncature à gauche à l'âge à l'inclusion.
PA : personnes-années.

d'enquête, la modalité de traitement, l'IMC, la consommation de tabac, la dyslipidémie ainsi que les complications coronaire et podologique ou rénale restaient significativement associées au risque de décès. Parmi les caractéristiques déclarées par le médecin, le risque de décès des personnes diabétiques de type 2 était significativement plus élevé chez les personnes consommant de l'alcool (RR=1,47 [1,17-1,86]) par rapport à celles n'en consommant pas et chez les personnes ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (RR=1,48 [1,09-2,01]). Les niveaux de contrôle du LDL-cholestérol, de la tension artérielle et de l'hémoglobine glyquée n'étaient pas associés significativement au risque de décès en multivarié.

Discussion

Les cohortes Entred 2001 et Entred 2007 permettent d'étudier un suivi de la mortalité des personnes diabétiques et de ses déterminants en France sur une période allant de 2002 à 2013.

Notre étude a permis de mettre en évidence une association entre la mortalité des personnes

diabétiques de type 2 et certains déterminants modifiables. L'effet néfaste du tabac et de la consommation d'alcool sur la mortalité est fortement confirmé par notre étude chez les personnes diabétiques de type 2^{14,15}. Toutefois, l'information concernant la consommation d'alcool est déclarée par le médecin et donc potentiellement soumise à un biais de déclaration important. L'obésité, et plus encore l'obésité morbide, sont également d'importants déterminants de la mortalité¹⁵. De nombreuses études internationales indiquent un risque de décès plus élevé chez les personnes diabétiques de type 2 obèses, notamment en cas d'obésité abdominale et en cas de prise de poids¹⁵⁻¹⁷. Le retard au diagnostic est également associé à un plus fort risque de décès lorsque le diagnostic de diabète est posé à la suite de symptômes et non lors d'un dépistage.

D'autres déterminants étaient associés au risque de décès, comme le sexe masculin et le niveau socio-économique : un risque de décès plus important est observé chez les ouvriers et dans la catégorie des artisans, commerçants et chefs d'entreprise, par rapport aux cadres. Ces déterminants sont retrouvés

dans l'analyse de la mortalité du suivi sur cinq ans de la cohorte française Entred 2001³ et dans la littérature internationale^{14,15}. Un lien a déjà été mis en évidence, à partir d'Entred 2007, entre les inégalités sociales de santé et l'état de santé des personnes diabétiques de type 2 (facteurs de risque vasculaire, complications), ainsi qu'avec le retard au diagnostic, la prise en charge et le contrôle du diabète¹⁸. Par ailleurs, une intensification du traitement antidiabétique^{3,19} est associée à un plus fort risque de décès. Enfin, avoir

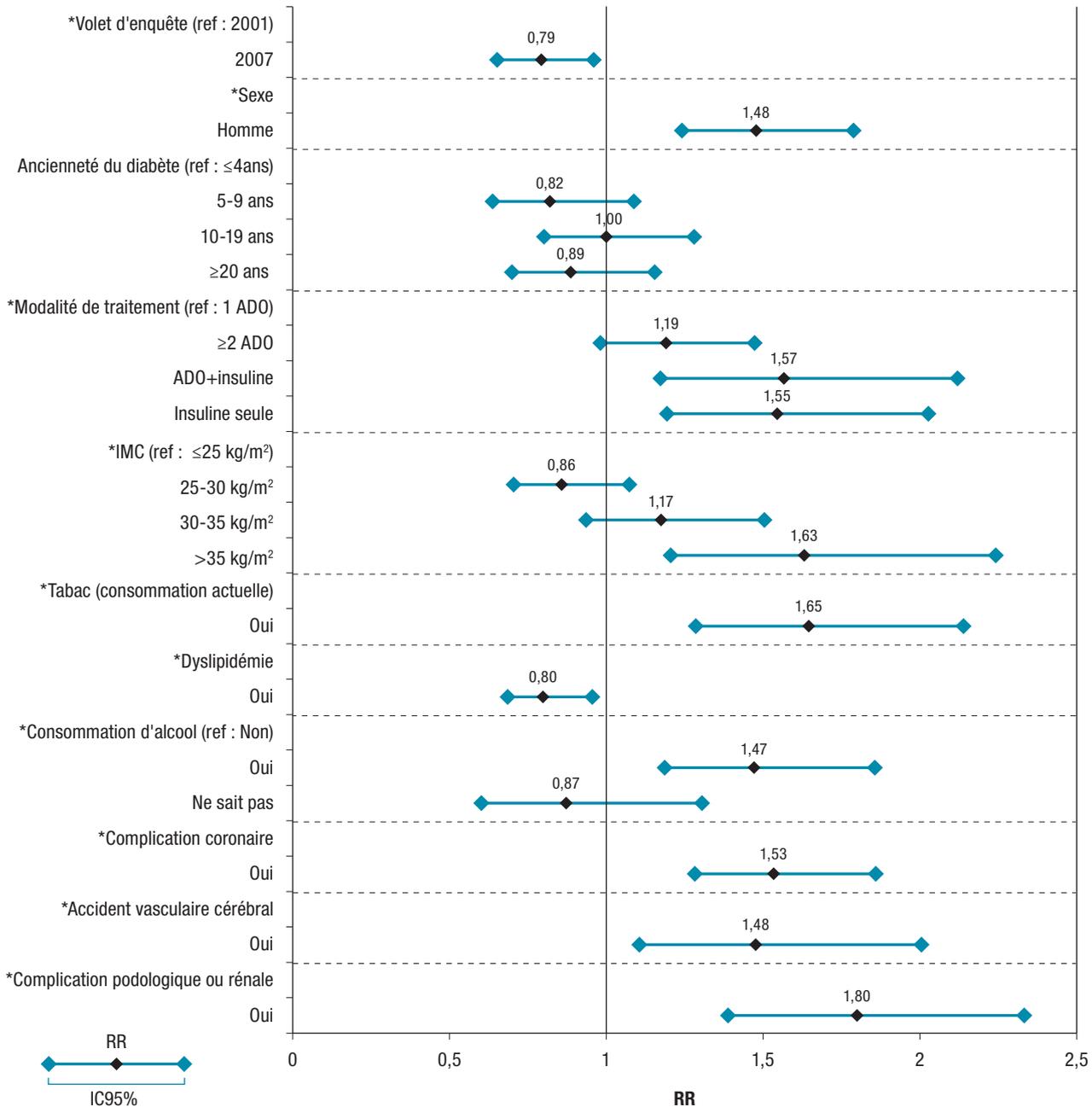
des antécédents de complications²⁰ et une prise en charge pour ALD sont significativement associés à un plus fort risque de décès.

L'âge n'est pas mentionné ici comme déterminant de la mortalité car son effet a été pris en compte par son utilisation comme échelle de temps dans l'estimation de la survie.

Notre étude a également mis en évidence une association négative entre mortalité et dyslipidémie

Figure 2

Déterminants de la mortalité des personnes diabétiques de type 2 ayant répondu à l'auto-questionnaire patient et dont le médecin a répondu au questionnaire médecin-soignant d'une des deux cohortes Entred (France) : modèle « médecin »[§] (n=3 072)



[§] « Profession », « ALD30 », « circonstance de découverte du diabète », « hypertension artérielle », « niveau de tension artérielle », « monofilament perçu », « taux de LDL », « hémoglobine glyquée » et « rétinopathie diabétique » : variables exclues du modèle de Cox car non significatives.

*p < 0,05. IC95% : intervalle de confiance à 95%.

ADO : antidiabétique oral ; ALD : affection de longue durée ; RR : risque relatif ; IMC : indice de masse corporelle.

auto-déclarée, déjà retrouvée dans la littérature¹⁴. L'explication de cet effet pourrait provenir de la nature déclarative de la variable. L'absence de déclaration proviendrait de personnes non dyslipidémiques, mais aussi de personnes dyslipidémiques non traitées, voire non diagnostiquées, ce qui correspondrait à un moins bon pronostic. Toutefois, l'absence de significativité de l'association entre le niveau de contrôle de LDL-cholestérol et la mortalité ne conforte pas cette dernière hypothèse. Cette association nécessite d'autres investigations.

L'ancienneté du diabète est liée à la gravité de la maladie^{15,21} et cette association est retrouvée en analyse bivariée. Cependant, l'ancienneté du diabète dans le modèle multivarié n'est pas associée significativement à la mortalité, ce qui pourrait s'expliquer par une forte colinéarité avec d'autres variables (notamment les modalités du traitement antidiabétique et l'existence de complications). Néanmoins, au vu de son importance dans l'état de santé des personnes diabétiques, l'ancienneté du diabète a été conservée dans le modèle multivarié.

Avoir déclaré au moins trois hypoglycémies sévères au cours des trois derniers mois n'était pas associé significativement à la mortalité. Toutefois, cette absence de significativité est à mettre en regard du manque de fiabilité de cette information, dû à la difficulté de son recueil.

D'autres déterminants de la mortalité sont retrouvés dans la littérature internationale, mais n'ont pas pu être étudiés, notamment le niveau d'albuminurie. L'albuminurie est un marqueur de l'atteinte rénale, mais est peu dosée en France : seulement 20 à 30% des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement avaient bénéficié d'au moins un dosage recommandé d'albuminurie dans les enquêtes Entred 2001 et Entred 2007²². L'association de l'atteinte rénale et de la mortalité est retrouvée ici grâce à l'étude de la déclaration d'antécédents de complications podologique ou rénale.

Lors de l'analyse multivariée, dans le sous-groupe des personnes pour lesquelles le médecin a répondu au questionnaire, l'absence d'association significative entre la mortalité et certains déterminants est possiblement davantage liée à un manque de puissance statistique qu'à une absence d'association, notamment pour le niveau de contrôle lipidique et d'hémoglobine glyquée.

Par ailleurs, le risque de décès était significativement moins élevé chez les participants à l'enquête Entred 2007 que chez les participants à l'enquête Entred 2001. Cette association est cohérente avec les résultats mis en évidence par L. Mandereau et coll.⁵ sur la diminution de la mortalité entre les deux périodes d'étude des cohortes Entred. En parallèle, la comparaison des enquêtes Entred 2001 et Entred 2007²³ a mis en évidence, chez les personnes diabétiques de type 2, une amélioration de certains facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, niveau de contrôle de LDL-cholestérol et d'hémoglobine glyquée)

et, à l'inverse, une dégradation d'autres facteurs (augmentation de la fréquence de l'obésité, tabagisme restant fréquent chez les jeunes) ainsi qu'une légère augmentation de la fréquence des complications. Néanmoins, l'absence d'interaction entre le volet d'enquête et les déterminants étudiés n'a pas permis de mettre en évidence une évolution de l'impact de ces déterminants sur la mortalité entre les deux périodes de suivi des cohortes Entred. Plus spécifiquement, l'absence d'interaction entre le volet d'enquête et le niveau socioéconomique n'a pas permis de mettre en évidence une réduction des inégalités sociales des personnes diabétiques face à la mortalité.

Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre le pays de naissance des participants et la mortalité, et le taux de mortalité était plus faible chez les personnes nées à l'étranger dans les analyses bivariées. Toutefois, ces résultats sont à mettre en regard du manque de fiabilité connu²⁴ du statut vital des personnes nées à l'étranger. Une analyse de sensibilité a été réalisée dans notre étude en excluant les personnes nées à l'étranger et les résultats sont restés stables.

Une limite de notre étude concerne l'hétérogénéité entraînée par l'association des données de deux volets des enquêtes Entred. Ainsi, la définition des personnes diabétiques diffère légèrement entre les deux volets : au moins un remboursement de médicament anti-diabétique oral et/ou d'insuline au cours du trimestre précédant le tirage au sort lors d'Entred 2001 et au moins trois remboursements de médicaments anti-diabétiques oraux et/ou d'insuline au cours de l'année précédant le tirage au sort lors d'Entred 2007. En outre, Entred 2007 inclut des bénéficiaires du Régime social des indépendants (RSI) en plus des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie, seuls inclus en 2001. Dans le cadre de l'étude des déterminants de la mortalité, l'hétérogénéité de ces deux populations à l'inclusion n'a qu'une faible influence sur l'interprétation de nos résultats en raison de la grande similitude des méthodologies des deux volets d'enquête et de l'ajustement des analyses multivariées sur la variable « volet d'enquête ».

La principale limite de notre étude est le biais de sélection dû à la réponse à l'auto-questionnaire patient (36% en 2001 et 48% en 2007) et au questionnaire médecin-soignant (respectivement 47% et 62%). Les biais de non-réponse ont toutefois été étudiés^{11,25} : les non-répondants étaient plus âgés, plus souvent des hommes, leur recours aux soins (consultations de spécialistes libéraux, suivi biologique) était globalement moins fréquent et leur statut socioéconomique (bénéficiaire de la CMU) moins favorisé que celui des répondants. L'étude des déterminants de la mortalité des personnes diabétiques de type 2 est donc réalisée ici sur un échantillon plus favorisé et mieux pris en charge. De plus, la fréquence des données manquantes de certaines variables est non négligeable, induisant des biais potentiels. Afin de limiter ces biais, des catégories spécifiques ont alors été créées pour conserver ces données dans l'analyse.

Toutefois un point fort de l'étude concerne le large échantillon issu de l'association des données des deux cohortes Entred 2001 et Entred 2007, permettant une puissance statistique importante.

Enfin, une étude utilisant des méthodes de survie nette pourrait déterminer la part spécifique du diabète dans l'association entre la mortalité et ses déterminants chez les personnes diabétiques, en comparaison à la population générale.

En conclusion, cette étude met en évidence une association entre la mortalité chez les personnes diabétiques de type 2 et le sexe masculin, des marqueurs de gravité de la maladie (l'existence de complications, l'intensité du traitement et la prise en charge pour ALD), le niveau socioéconomique (avec un sur-risque chez les ouvriers et chez les artisans, commerçants et chefs d'entreprise), ainsi qu'avec des déterminants largement modifiables comme l'obésité, et notamment l'obésité morbide, la consommation de tabac et d'alcool et un retard au diagnostic. Ces résultats rappellent l'importance de la prévention, qui doit passer par une éducation thérapeutique adaptée, afin de modifier le mode de vie des personnes diabétiques de type 2 et d'améliorer la prise en charge des complications. Cette prévention doit être adaptée au profil socioéconomique de la personne diabétique afin de réduire les inégalités sociales observées dans la mortalité liée au diabète. ■

Références

[1] World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

[2] La mortalité liée au diabète en France en 2001-2009. Dossier thématique diabète. Saint-Maurice: Santé publique France. [Internet] <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Mortalite-liee-au-diabete/La-mortalite-liee-au-diabete-en-France-en-2001-2009/Resultats-France-entiere-annees-2001-a-2009>

[3] Romon I, Rey G, Mandereau-Bruno L, Weill A, Jouglu E, Eschwège E, *et al.* The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes – the 2001-2006 ENTRED cohort. *Diabet Med.* 2014;31(8):946-53.

[4] McEwen LN, Karter AJ, Curb JD, Marrero DG, Crosson JC, Herman WH. Temporal trends in recording of diabetes on death certificates: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care.* 2011;34(7):1529-33.

[5] Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Rey G, Piffaretti C, Antero-Jacquemin J, Latouche A, *et al.* Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016; (37-38): 668-75.

[6] Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, *et al.* Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32.

[7] Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, *et al.* All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large UK primary care database. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2366-71.

[8] Romon I, Jouglu E, Weill A, Eschwège E, Simon D, Fagot-Campagna A. Description de la mortalité et des causes

de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine. *Étude Entred 2001. Bull Epidémiol Hebd.* 2009;(42-43):469-72. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=954

[9] Brindel P, Fagot-Campagna A, Petit C, Coliche V, Isnard H, Simon D, *et al.* Entred: lancement d'une étude sur un échantillon national de 10 000 personnes diabétiques traitées. *Bull Epidémiol Hebd.* 2002;(20-21):88-9. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4556

[10] Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba F, Bourdel-Marchasson I, Eschwège E, *et al.* Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 8 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11103

[11] 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. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11086

[12] Thiébaud A, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med.* 2004;23(24):3803-20.

[13] Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues JF. Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med.* 1998;17(17):1973-88.

[14] McEwen LN, Kim C, Karter AJ, Haan MN, Ghosh D, Lantz PM, *et al.* Risk factors for mortality among patients with diabetes: The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1736-41.

[15] Engelman J, Manuwald U, Rubach C, Kugler J, Birkenfeld AL, Hanefeld M, *et al.* Determinants of mortality in patients with type 2 diabetes: a review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(1):129-37.

[16] Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013;39(4):306-13.

[17] Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B, *et al.* Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 2011;174(1):22-34.

[18] Fosse-Edorh S, Fagot-Campagna A, Detournay B, Bihan H, Eschwège E, Gautier A, *et al.* Impact of socio-economic position on health and quality of care in adults with Type 2 diabetes in France: the Entred 2007 study. *Diabet Med.* 2015;32(11):1438-44.

[19] Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):668-77.

[20] Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality after nontraumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: A systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(3):591-9.

[21] Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, *et al.* Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(12):2465-74.

[22] 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. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12728

[23] Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P, *et al.* Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine: d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2009;(42-43):450-5. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=956

[24] Geoffroy-Perez B. Analyse de la mortalité et des causes de décès par secteur d'activité de 1968 à 1999 à partir de l'échantillon démographique permanent: étude pour la mise en place du programme Cosmop, Cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2006. 162 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4675

[25] Pernet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P, Eschwège E, Romon I, Fosse S, *et al.* Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes: the need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys). *Diabetes Metab.* 2011;37(2):152-61.

Citer cet article

Piffaretti C, Fagot-Campagna A, Rey G, Antero-Jacquemin J, Latouche A, Mandereau-Bruno L, *et al.* Déterminants de la mortalité des personnes diabétiques de type 2. *Cohortes Entred, France, 2002-2013.* *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(37-38):681-90. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016_37-38_3.html