



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Place de l'ECG
dans la prédiction du risque cardiovasculaires et rénal
chez le patient diabétique de type 2

Présentée et soutenue publiquement le 03 juillet 2013 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par *William ESCANDE*

Jury

Président : **Monsieur le Professeur Salem KACET**
Assesseurs : **Monsieur le Professeur Dominique LACROIX**
Monsieur le Docteur Stéphane BOULÉ

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur David MONTAIGNE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	10
1. Le diabète de type 2	10
2. Le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2	11
3. Algorithmes de prédiction du risque cardiovasculaire	11
4. Intérêt de l'ECG dans la prédiction du risque cardiovasculaire	13
5. Hypothèses	14
MATERIEL ET METHODES	15
1. Population étudiée	15
2. Recueil des données cliniques et biologiques	15
3. Enregistrement électrocardiographique	17
4. Suivi des patients et critères de jugement	18
5. Analyses statistiques	19
5.1 Analyse descriptive	19
5.2 Analyses multivariées	19
5.3 Construction des équations de risque	20
5.4 Validation des scores prédictifs	21
RESULTATS	23
1. Complications sévères du diabète	23
1.1 Caractéristiques de la population à l'inclusion	23
1.2 Identification des variables explicatives du critère CSD	25
1.3 Construction des variables catégorielles	26
1.4 Construction d'un score de prédiction du risque d'événement CSD	28
1.4.1 Modèle de Cox multivarié en variables catégorielles	28
1.4.2 Construction de l'équation de risque CSD	30
1.4.3 Construction d'un score de risque CSD	30
1.5 Validation interne du Score CSD	32
1.5.1 Calibration	32
1.5.2 Discrimination	34
1.6 Valeur incrémentale de l'ECG dans la prédiction du risque CSD	35
2. Complications cardiovasculaires du diabète (CV)	35
2.1 Caractéristiques de la population à l'inclusion	35
2.2 Construction d'un score de prédiction du risque d'événement CV	37
2.2.1 Modèle de cox multivarié en variables catégorielles	37
2.2.2 Construction de l'équation de risque CV	38
2.2.3 Construction d'un score de risque CV	38
2.3 Validation interne du Score CV	40
2.3.1 Calibration	40
2.3.2 Discrimination	42
2.4 Validation externe du Score CV	42
DISCUSSION	45
CONCLUSION	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51

Abréviations :

AIT : Accident ischémique transitoire

AVC : Accident vasculaire cérébral

CSD : Complication sévères du Diabète

CV : Cardiovasculaire

ECG : Electrocardiogramme

FA : Fibrillation Atriale

HR / RR : Hazard Ratio ou risque relatif

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IMC : Indice de Masse Corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ROC : Receiver Operating Curve

INTRODUCTION

1. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est un désordre métabolique chronique caractérisé par des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des protéines, secondaire à une sécrétion insuffisante d'insuline et/ou à son défaut d'action (insulinorésistance). L'insulinorésistance est le résultat de processus physiopathologiques complexes secondaires au surpoids, à des régimes inadaptés, une activité physique insuffisante et des prédispositions génétiques.

La prévalence de cette affection augmente avec l'âge et est plus élevée chez la femme. Le diabète de type 2 est associé à long terme avec des atteintes d'organes cibles associant rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétique. Les patients diabétiques de type 2 sont également exposés à un risque accru de complications macroangiopathiques cardiovasculaires, cérébrovasculaires et artérielles périphériques. Les enjeux sont majeurs en termes de santé publique : la prévalence de cette affection est en constante augmentation, principalement en lien avec l'obésité et le vieillissement de la population. En 2000, on recense près de 171 millions de diabétiques dans le monde et ce chiffre devrait atteindre 366 millions en 2030 (4,4% de la population générale) (1).

2. Le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2

Il existe un lien continu entre le niveau d'hyperglycémie et le risque cardiovasculaire (CV) (2). Le risque CV chez le patient diabétique est ainsi multiplié par deux par rapport à la population générale (3, 4). Il augmente avec l'âge et la durée du diabète. Les femmes sont exposées à un risque accru. La maladie coronaire est la plus fréquente cause de décès chez le patient diabétique (5).

Le risque CV du patient diabétique est différent de la population générale. La microalbuminurie, qui précède la survenue d'une néphropathie diabétique, est un facteur de risque CV indépendant chez le patient diabétique hypertendu (6, 7). Elle est le reflet de l'atteinte microvasculaire (8). Les complications rénales, marquées par l'albuminurie, participent à l'aggravation du pronostic cardiovasculaire de la maladie diabétique (9).

La stratification du risque CV relève d'une importance clinique particulière chez le diabétique : la détection précoce d'un risque élevé pourrait conduire à des mesures thérapeutiques préventives spécifiquement ciblées sur les facteurs de risque CV dans cette population et permettant de réduire l'incidence des événements CV. Ainsi, les sociétés savantes recommandent l'utilisation des scores de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique afin de guider l'initiation du traitement (10).

3. Algorithmes de prédiction du risque cardiovasculaire

L'étude de Framingham a démontré il y a 40 ans que l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabagisme étaient les principaux facteurs de risque CV (6). Ces facteurs de risque, associés entre eux, ont un effet multiplicatif et synergique sur le risque cardiovasculaire. Les données issues de l'étude Framingham ont

conduit à la publication de plusieurs modèles de prédiction du risque CV. Le modèle le plus récent issu de Framingham permet de prédire le risque à 10 ans dans une population initialement indemne de maladie cardiovasculaire (11). Chez le patient diabétique, d'autres scores de risque ont été spécifiquement développés (12, 13) pour prédire la survenue d'événements CV, coronariens, ou encore la survenue d'insuffisance cardiaque ou d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC). L'équation UKPDS est la plus connue chez le patient diabétique. Elle prédit la survenue d'événements coronariens, et prend en compte le niveau de glycémie et la durée du diabète (14).

Une récente méta-analyse publiée en 2012 par Van Dieren et Al. retrouve dans la littérature 45 modèles de prédiction du risque CV (13). Environ 30 % de ces scores de risque ont été validés dans une population externe. Toutefois, même validés, ces scores de risque CV ne sont pas couramment utilisés au lit du malade. En effet, ils ne sont pas pratiques d'utilisation, font appel à des équations compliquées, nécessitant l'emploi de logiciels informatiques spécifiques ou de tableurs pour réaliser les calculs.

Pourtant, d'autres situations cliniques impliquent l'utilisation courante de scores de risque simples à retenir et à construire et permettant de modifier efficacement la décision clinique. Par exemple, le score CHADS-VASC est utilisé au lit du patient en fibrillation atriale (FA) pour prédire son risque thromboembolique et décider de l'initiation d'un traitement anticoagulant oral au long cours (15). Le score thromboembolique de Wells repose également sur des données cliniques simples à collecter. Il est utilisable au lit du patient à des fins diagnostiques pour évaluer la probabilité d'une embolie pulmonaire (16).

Il n'existe pas dans la littérature de modèle de prédiction du risque CV et/ou rénal chez le patient diabétique, suffisamment simplifié pour être aisément utilisable au lit du patient, tout en restant fiable.

4. Intérêt de l'électrocardiogramme dans la prédiction du risque CV.

L'électrocardiogramme (ECG) est un examen paraclinique couramment utilisé en cardiologie, simple, non invasif et rapide à réaliser. C'est un examen-clé du diagnostic cardiologique. Il apporte des informations essentielles sur la fréquence cardiaque, la qualité de la conduction intra-atriale, atrioventriculaire, et intraventriculaire. Il informe indirectement sur la masse du tissu myocardique, permettant de faire le diagnostic d'hypertrophie atriale ou ventriculaire. Il permet de détecter une ischémie myocardique aiguë (troubles de repolarisation et anomalies de l'onde T) ou ancienne (onde Q cicatricielle de nécrose). Il fait le diagnostic des troubles du rythme supraventriculaires, ou ventriculaires.

Les résultats de la littérature suggèrent que les données fournies par l'ECG ont une valeur pronostique indépendante des autres facteurs de risque CV. Ainsi, la durée du QRS est un prédicteur indépendant de mortalité (17), ou de mort subite d'origine cardiaque (18). La dispersion de l'onde P est associée à la survenue de fibrillation atriale (19). Chez le patient diabétique, la durée du QT corrigé (QTc) (20) et la fréquence cardiaque (19, 21) identifient le patient à haut risque cardiovasculaire.

Les données issues de l'ECG ont l'avantage d'être simples et rapides à collecter. Leur contribution au sein d'un score et pourrait avoir une valeur pronostique additionnelle dans la prédiction du risque CV chez le patient diabétique.

A notre connaissance, l'impact pronostique des données ECG n'a pas été évaluée : il n'existe pas dans la littérature actuelle de modèle impliquant les données obtenues par l'ECG permettant de prédire le risque CV et/ou rénal chez le patient diabétique.

5. Hypothèses

Cette étude a donc été construite afin de tester l'hypothèse que chez le patient diabétique, des données ECG simples pourraient avoir une valeur pronostique additionnelle dans la prédiction du risque CV et/ou rénal chez le patient diabétique. Les objectifs de l'étude sont donc les suivants :

- (i) Mettre en évidence une valeur pronostique indépendante sur le risque cardiovasculaire des données de l'ECG dans notre population de patients diabétiques.
- (ii) Intégrer ces données au sein de scores de risque construits à l'aide des données clinico-biologiques incluses dans notre étude.
- (iii) Analyser la performance prédictive d'un tel score par comparaison avec un score validé dans la prédiction du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique.

MATERIEL ET METHODES

1. Population étudiée

Cette étude est ancillaire à l'étude prospective monocentrique SURDIAGENE dont le but était l'identification des variants génétiques et déterminants environnementaux des complications micro- et macrovasculaires dans le diabète de type 2 (22, 23).

L'étude a inclus les patients diabétiques qui étaient régulièrement suivis au centre hospitalier universitaire de Poitiers de Décembre 2001 à Février 2011. Le diagnostic de diabète était retenu s'il était mis en évidence une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L (126 mg/dL) ou 11,1 mmol/L (200mg/dL) deux heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (10). Le critère d'exclusion principal était une résidence en dehors de la région de Poitiers et l'existence d'une néphropathie non diabétique. Le comité d'éthique de Poitiers (Comité de protection des personnes Ouest 3) a validé le protocole d'étude et un consentement écrit et éclairé a été obtenu chez tous les patients à l'inclusion.

2. Recueil des données cliniques et biologiques :

L'inclusion dans l'étude était effectuée lors de la première consultation. Pour chaque patient inclus, étaient recueillis dans son histoire clinique :

- La présence d'antécédents cardiovasculaires, définie par : un antécédent de coronaropathie (infarctus du myocarde ou revascularisation coronaire par angioplastie ou par chirurgie), maladie cérébrovasculaire (Accident Vasculaire Cérébral (AVC), Accident ischémique transitoire (AIT), revascularisation

carotidienne), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (revascularisation artérielle périphérique ou amputation haute de membre).

- Les antécédents liés au diabète : ancienneté du diabète, présence d'une rétinopathie diabétique, origine ethnique, antécédents familiaux de diabète.
- Les antécédents de maladie rénale définis par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min et/ou la présence d'une albuminurie définie par un rapport albuminurie/créatininurie supérieur à 34 mg/mmol de créatinine et/ou la nécessité d'une méthode de suppléance rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale ou transplantation rénale).
- Les autres données de l'histoire clinique incluaient la présence d'un tabagisme actuel ou sevré, la consommation cumulée de tabac (en paquets années), et le traitement médicamenteux.

Les données d'examen physique étaient recueillies : tension artérielle, poids, taille. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) était calculé par la formule $IMC = Poids/Taille^2$ (exprimé en kg/m^2).

Les résultats d'examens biologiques de routine étaient collectés : Hémoglobine glyquée (HbA1c, en %), cholestérol total sérique (en mmol/L), albuminurie (en mg/L), créatininurie (en mmol/L), rapport albuminurie /créatininurie (en mg/mmol de créatinine), créatininémie (en $\mu mol/L$) permettant l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par calcul à l'aide de l'équation MDRD (24).

3. Enregistrement électrocardiographique (ECG) :

Un ECG était réalisé lors de la première consultation. Chaque ECG était lu de façon manuelle, à l'aide d'une règle millimétrée, par deux médecins non cardiologues. Lorsque les données étaient discordantes, un cardiologue expert assurait la validation définitive des résultats.

Les paramètres mesurés et évalués sur les tracés ECG étaient les suivants : rythme (sinusal ou non : tachycardie supraventriculaire de type Fibrillation atriale (FA) ou Flutter), fréquence cardiaque (bpm), durée de l'onde P (ms), durée (ms) et amplitude du QRS (mV), présence d'une onde Q. Le produit de Cornell était également calculé comme indice d'hypertrophie ventriculaire (25, 26) et permettait d'explorer la masse musculaire myocardique dans les plans frontal et précordial. Il a été préféré à l'indice de Sokolow-Lyon (27) car il est plus sensible, en particulier en cas d'obésité ou d'origine africaine, et il n'est pas influencé par la présence d'un bloc de branche (25). Le produit de Cornell était calculé de la façon suivante (25) :

Produit de Cornell (mV.ms) = (SV3+ RVL(+8mV si sexe féminin))*Durée du QRS (ms) avec : SV3 : Amplitude de l'onde S en dérivation V3 (mV) RVL : Amplitude de l'onde R en dérivation VL (mV) Pathologique si ≥ 2440 mV.ms
--

Les patients étaient exclus de l'analyse en cas de rythme électro-entrainé à l'étage atrial ou ventriculaire.

4. Suivi des patients et critères de jugement :

Les données sur le suivi des patients et la survenue d'événements étaient collectées lors de chaque consultation de suivi du diabète, à l'aide des dossiers médicaux et des informations fournies par les praticiens généralistes.

Le premier critère de jugement évalué était un critère composite « Complications Sévères du Diabète (CSD) » déjà utilisé dans de précédents travaux (28). En effet, la sévérité de la maladie diabétique est représentée par ses complications CV graves, et par ses complications rénales. Ce critère associait donc : décès de cause cardiovasculaire (incluant mort subite d'origine cardiaque), infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et insuffisance rénale terminale (définie par l'entrée en dialyse, péritonéale ou hémodialyse). Le décès d'origine cardiovasculaire était défini par un décès lié à une étiologie listée dans la classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (WHO International Disease Classification (ICD-10), <http://apps.who.int/classifications/icd10>).

Le second critère de jugement était la survenue d'une complication cardiovasculaire, définie par la survenue au cours du suivi, d'un décès de cause CV, d'une coronaropathie (infarctus du myocarde ou revascularisation coronaire par angioplastie ou par chirurgie), d'une insuffisance cardiaque (nécessitant une hospitalisation), d'une maladie cérébrovasculaire (AVC, AIT), revascularisation carotidienne) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (revascularisation artérielle périphérique ou amputation haute de membre).

5. Analyses statistiques

5.1 Analyse descriptive

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 20.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) et du logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary Caroline du Nord). Les valeurs quantitatives continues sont exprimées sous la forme [moyenne±écart-type] en cas de distribution Gaussienne, et sous la forme médiane [25^{ème} - 75^{ème} percentile] en cas de distribution non Gaussienne. Les comparaisons entre les sous-populations de patients diabétiques, classées en fonction de la survenue ou non des critères CSD ou CV, ont été effectuées à l'aide d'un test t de Student pour échantillons indépendants, ou un test non paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives discrètes sont exprimées en effectifs (pourcentages). Les comparaisons entre les sous-populations de patients diabétiques classées en fonction de la survenue ou des critères CSD ou CV ont été effectuées à l'aide d'un test de χ^2 . Tous les tests sont bilatéraux avec une valeur de $p < 0,05$ considérée comme significative.

5.2 Analyses multivariées

Les variables associées à la survenue d'une complication sévère du diabète (CSD) ou d'une complication cardiovasculaire du diabète (CVD) ont d'abord été testées par l'analyse de Cox en régression multivariée avec une procédure de sélection pas à pas sous la forme de variables continues afin de mettre en évidence les variables associées de manière indépendante aux critères « CSD » et « CVD ».

Les données cliniques, biologiques et ECG sous la forme de variables continues ont ensuite été transformées en variables catégorielles. Des courbes de survie pour chaque catégorie de variable ECG ont été construites à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier et

comparées à l'aide d'un test du log-rank. Les variables ECG ont également été testées par analyse de Cox en régression univariée afin d'attribuer à chaque variable un risque relatif prédictif de la survenue des événements « CSD » ou « CVD ». Les risques relatifs sont exprimés sous la forme HR (Hazard Ratio) [Intervalle de confiance (IC) à 95%].

Les variables significatives avec un $p < 0,05$ ont ensuite été incluses sous la forme variable catégorielle dans un modèle de Cox multivarié avec procédure de sélection pas à pas en forçant dans le modèle les variables ECG et/ou d'importance clinico-biologique, malgré un $p > 0,05$. Les variables colinéaires n'ont pas été incluses dans le modèle.

Dans une dernière étape, toutes les variables significatives ont été incluses en bloc dans un modèle multivarié sans procédure de sélection, afin de récupérer les patients exclus lors de l'analyse pas à pas et permettant de calculer pour chaque variable une valeur $\beta \pm$ erreur standard et son risque relatif HR [IC à 95%].

5.3 Construction des équations de risque

Des équations de risque ont été construites en utilisant une régression logistique de Cox, permettant d'obtenir des équations sous la forme :

Risque d'événement à 5 ans (%) = $100 * (1 - (\lambda^{\exp(\alpha)}))$ avec λ : Valeur estimée par régression logistique α : $\sum \beta_i x_i$ β : Valeur calculée pour chaque variable en Cox multivarié x_i : Présence (1) ou absence (0) de la variable considérée

Afin de construire un score prédictif simplifié, la valeur de β a été arrondie à la valeur 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 ou 1,25. Chaque valeur du score était incluse dans un sous-groupe en fonction du niveau de risque à 5 ans estimé Faible, Moyen, Élevé, Très élevé ou Majeur.

La contribution de l'ECG dans la prédiction du risque CSD a été analysée à l'aide d'un test du rapport de vraisemblance en comparant deux modèles : l'un avec et l'autre sans ECG (Seuil de significativité fixé à 0,05).

5.4 Validation des scores prédictifs

Pour apprécier la calibration adéquate (validation interne) du score prédictif simplifié ainsi obtenu avec les données observées, un test de Hosmer-Lemeshow (29) a été réalisé. Le seuil de significativité retenu était de 0,05. L'ajustement était considéré comme bon pour un $p > 0,05$.

La valeur discriminante de chaque score a été représentée à l'aide d'une courbe ROC (Receiving Operator Curve) permettant de calculer l'aire sous la courbe (IC 95%) et de la comparer à la valeur 0,5 (valeur non discriminante d'un score). Le score était considéré comme discriminant pour un $p < 0,05$.

La validité externe a été vérifiée par comparaison de notre score de risque CV avec un modèle de référence validé issu d'une autre population (30). L'équation NDR (National Diabetes Registration) permet de prédire le risque CV à 5 ans de diabétiques initialement indemnes d'atteinte CV. Elle a été construite à partir d'une population suédoise de 11646 patients diabétiques avec un suivi moyen de 5.64 ans. Cette équation inclue les variables suivantes : âge de début du diabète, sexe, durée du diabète, HbA1c, IMC, traitement antihypertenseur, pression artérielle systolique, traitement hypolipémiant, tabagisme actif. Pour évaluer la validité externe de notre score, nous avons calculé, pour tous les patients

initialement indemnes d'atteinte cardiovasculaire, le risque estimé à l'aide de l'équation NDR et le risque CV estimé à l'aide de notre score. Nous avons calculé et comparé l'aire sous la courbe de chaque méthode à l'aide d'une courbe ROC. Cette procédure de validation externe n'a pas été réalisée avec le score CSD en l'absence de score de référence.

RESULTATS

Sur 1470 patients inclus dans SURDIAGENE entre Décembre 2001 et Février 2012, 229 (15,5%) n'ont pu être étudiés dans notre travail en raison de données ECG incomplètes. L'étude porte ainsi sur 1241 patients avec une durée moyenne de suivi de 5 ans.

1. Complications sévères du diabète

1.1 Caractéristiques de la population à l'inclusion

Le délai médian de survenue de l'événement CSD au cours du suivi était de 60 mois [30-86] (5ans [2,5-7,1]). La survenue d'un événement CSD au cours du suivi (groupe CSD+) était observé chez 334 patients (27%), correspondant à une densité d'incidence de 55/1000 personnes années. 907 patients (73%) ne présentaient pas d'événement CSD au cours du suivi (groupe CSD-). Les sujets étaient majoritairement des hommes (58%) avec un âge moyen de 65 ± 10 ans. Les patients présentant l'événement CSD+ étaient plus âgés, avec plus d'atteintes cardiovasculaires à l'inclusion, et un diabète plus ancien. Ils présentaient plus d'antécédents cardiovasculaires, de rétinopathie diabétique et une fonction rénale significativement altérée. Le taux d'hémoglobine glyquée était supérieur à 6,5% ($7,8 \pm 1,6$), mais ne différait pas entre les deux groupes. Le traitement médicamenteux des patients CSD+ comprenait plus de traitements à visée cardiovasculaire : antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, et diurétiques. Le pourcentage de patients sous β -Bloquants n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Les patients CSD+ étaient également plus fréquemment sous insulinothérapie et moins fréquemment sous biguanides ou sulfamides.

Tableau 1 Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion

Variable	Tous patients	CSD -	CSD+	p**
n (%)	1241	907 (73%)	334 (27%)	
TERRAIN				
Age (ans)*	65,3 ± 10,6	63,6 ± 10,6	69,8 ± 9,4	0,00
Sexe masculin n (%)	717 (57,8%)	518 (57,1%)	199 (59,6%)	0,44
Ancienneté du diabète (ans)*	14,9 ± 10	13,5 ± 9,7	18,5 ± 10,1	0,00
IMC (kg/m ²)*	31 ± 6	31,2 ± 6	30,5 ± 6,3	0,02
Tabagisme actif n (%)	128 (10,3 %)	110 (12,1%)	18 (5,4%)	0,00
Tabagisme cumulé (Paquet-années)*	2 [2-12]	5 [3-13]	4 [2-10]	0,02
Pression artérielle systolique (mmHg)*	133 ± 18	131,2 ± 17	137,4 ± 19	0,00
Pression artérielle diastolique (mmHg)*	72,7 ± 11	73 ± 11	73 ± 11	0,94
Atteinte Cardiovasculaire à l'inclusion n (%)	493 (39,7%)	290 (32%)	203 (60,8%)	0,00
Angor n (%)	227 (18,3%)	135 (14,9%)	92 (27,5%)	0,00
Infarctus du myocarde n (%)	178 (14,3%)	96(10,6%)	82 (24,6%)	0,00
Revascularisation coronaire n (%)	174 (14%)	108 (11,9%)	66 (19,8%)	0,00
AIT n (%)	110 (8,9%)	62 (6,8%)	48 (14,4%)	0,00
AVC n (%)	69 (5,6%)	39 (4,3%)	30 (9%)	0,00
Revascularisation carotidienne n (%)	27 (2,2%)	15 (1,7%)	12 (3,6%)	0,03
Amputation n (%)	63 (5,1%)	33 (3,6%)	30 (9%)	0,00
Revascularisation membres inférieurs n (%)	55 (4,4%)	34 (3,7%)	21 (6,3%)	0,04
DIABETE				
HbA1c (%)	7,8 ± 1,6	7,8 ± 1,7	7,9 ± 1,5	0,19
Rétinopathie diabétique n (%)	544 (44%)	332 (36,7%)	212 (64%)	0,00
REIN				
Atteinte rénale à l'inclusion n (%)	32 (2,6%)	13 (1,5%)	19 (5,7%)	0,00
Créatininémie (μmol/l)*	104,6 ± 87,6	89 ± 55	147 ± 133	0,00
Cholestérol total (mmol/l)*	4,8 ± 1,1	4,8 ± 1,1	5 ± 1,2	0,10
Albuminurie (mg/mmol de créatinine)	3,17 [1,02-15,24]	2,15 [0,9-7,97]	14,4 [2,5-129,17]	0,00
Débit de filtration glomérulaire MDRD (ml/min)	76 ± 30	81 ± 25	61,1 ± 35,6	0,00
MEDICAMENTS				
β-Bloquants n (%)	402 (32,4%)	283 (31,2%)	119 (35,6%)	0,24
IEC n (%)	462 (37,2%)	313 (34,5%)	149 (44,6%)	0,00
ARAII n (%)	326 (26,3%)	235 (25,9%)	91 (27,2%)	0,62
Antihypertenseurs Centraux n (%)	56 (4,5%)	33 (3,6%)	23 (6,9%)	0,04
Antiagrégants plaquettaires n (%)	495 (39,9%)	333 (36,7%)	162 (48,5%)	0,00
Anticoagulants n (%)	170 (13,7%)	85 (9,4%)	85 (25,4%)	0,00
Diurétiques n (%)	558 (45%)	364 (40,1%)	194 (58,1%)	0,00
Inhibiteurs calciques n (%)	409 (33%)	258 (28,4%)	151 (45,2%)	0,00
Inhibiteurs d'HMGCōA	529 (42,6%)	382 (42,1%)	147 (44%)	0,59
Fibrates	155 (12,5%)	124 (13,7%)	31 (9,3%)	0,08
Biguanides n (%)	582 (46,9%)	485 (53,5%)	97 (29%)	0,00
Sulfamides n (%)	483 (38,9%)	395 (43,6%)	88 (26,3%)	0,00
Glitazones n (%)	15 (1,2%)	13 (1,4%)	2 (0,6%)	0,34
Inhibiteurs des α-glucosidases n (%)	80 (6,4%)	63 (6,9%)	17 (5,1%)	0,34
Insuline n (%)	782 (63%)	530 (58,4%)	252 (75,4%)	0,00

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane [25e percentile-75e percentile]

Variables qualitatives exprimées en n (%)

*Comparaison de moyennes effectuées à l'aide d'un test de Mann-Withney

**la valeur de p exprime le résultat de la comparaison CSD- versus CSD+, pour un seuil de significativité à 0,05

Les caractéristiques des données ECG dans la population sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 Caractéristiques des données ECG à l'inclusion

Variable	Tous patients	CSD-	CSD+	p**
n (%)	1241	907 (73%)	334 (27%)	
Données ECG				
Fréquence cardiaque (<i>bpm</i>)	71 ± 14	70,8 ± 13	71,8 ± 15,3	0,75
Fibrillation atriale <i>n</i> (%)	70 (5,6%)	35 (3,9%)	35 (10,5%)	0,00
Présence d'une onde Q <i>n</i> (%)	583 (47%)	414 (45,6%)	169 (50,6%)	0,01
Durée de l'onde p (<i>ms</i>)*	97,5 ± 20,5	97,6 ± 20	97 ± 21	0,61
Durée du QRS (<i>ms</i>)*	91 ± 19	90 ± 17	94 ± 20,4	0,00
Indice de Sokolow (<i>mm</i>)*	19,5 ± 7,3	19 ± 6,6	21 ± 8,6	0,00
Produit de Cornell (<i>mV.ms</i>)*	1691 ± 808	1612,7 ± 722	1910 ± 978	0,00

Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant la fréquence cardiaque ou la durée de l'onde P entre les deux groupes. Les autres données ECG étaient significativement différentes entre les deux groupes avec un QRS plus large, un produit de Cornell plus élevé et une onde Q plus fréquente chez les patients qui avaient présenté le critère CSD au cours du suivi.

1.2 Identification des variables explicatives du critère CSD

A partir des résultats obtenus en analyse descriptive, nous avons cherché à mettre en évidence les principales covariables indépendantes impliquées dans la prédiction de l'événement CSD. L'analyse multivariée mettait en évidence que l'âge, la pression artérielle (PA) systolique, l'atteinte cardiovasculaire à l'inclusion, la fibrillation atriale, la présence d'une onde Q, la durée du QRS, la rétinopathie diabétique, l'albuminurie, le débit de

filtration glomérulaire (DFG) et le traitement diurétique étaient associés de manière indépendante à la survenue de complications sévères du diabète (Tableau 3).

Tableau 3 : Analyse de Cox multivariée en variables continues pour le critère CSD

Variables TERRAIN	Multivarié pas à pas				Multivarié en bloc			
	$\beta \pm SE$	HR	CI 95%	p	$\beta \pm SE$	HR	CI 95%	p
Age (<i>années</i>)	0,03 $\pm$ 0,007			0,00	0,035 $\pm$ 0,007			0,00
Sexe Masculin				0,20				
Durée du diabète (<i>années</i>)				0,60				
IMC (<i>kg/m2</i>)				0,70				
Tabagisme actif				0,40				
PA systolique (<i>mmHg</i>)	0,007 $\pm$ 0,003			0,02	0,007 $\pm$ 0,003			0,02
PA diastolique (<i>mmHg</i>)				0,60				
Atteinte cardiovasculaire	0,7 $\pm$ 0,12	2,04	1,613-2,58	0,00	0,7 $\pm$ 0,12	2,01	1,6-2,5	0,00
Cholestérol total (<i>mmol/l</i>)				0,90				
ECG								
Fibrillation atriale	0,6 $\pm$ 0,21	1,82	1,2-2,76	0,00	0,61 $\pm$ 0,2	1,84	1,2-2,78	0,00
Présence d'une onde Q	0,37 $\pm$ 0,12	1,45	1,15-1,83	0,00	0,36 $\pm$ 0,12	1,44	1,14-1,81	0,00
Durée du QRS (<i>ms</i>)	0,007 $\pm$ 0,003	1,007	1,002-1,013	0,01	0,0065 $\pm$ 0,003	1,01	1,001-1,012	0,01
Produit de Cornell (<i>mV.ms</i>)				0,99				
DIABETE								
Hémoglobine Glyquée (%)				0,40				
Rétinopathie diabétique	0,66 $\pm$ 0,12	1,94	1,52-2,47	0,00	0,68 $\pm$ 0,12	1,99	1,56-2,54	0,00
REIN								
Atteinte rénale à l'inclusion				0,70				
Albuminurie (<i>mg/mmol créat</i>)	0,0002 $\pm$ 0,00003	1,0002	1,0001-1,0003	0,00	0,00017 $\pm$ 0,00003	1	1,0001-1,0003	0,00
DFG (<i>ml/min</i>)	-0,01 $\pm$ 0,002	0,987	0,98-0,99	0,00	-0,013 $\pm$ 0,0026			0,00
MEDICAMENTS								
Antiagrégants plaquettaires				0,90				
β -Bloquants				0,50				
Diurétiques	0,4 $\pm$ 0,12	1,5	1,18-1,9	0,00	0,41 $\pm$ 0,12	1,5	1,19-1,9	0,00
Insuline				0,16				

$\beta \pm SE$ valeur estimée des paramètres $\pm$ Erreur Standard ; HR Hazard Ratio (CI 95%)

1.3 Construction des variables catégorielles

Afin de faciliter la construction d'un score, toutes les variables continues incluses dans notre modèle ont été transformées en variables catégorielles en choisissant des valeurs seuil comme décrites plus haut. Pour l'ECG, les sous-groupes ainsi constitués ont été comparés entre eux à l'aide d'un estimateur de Kaplan-Meier et en régression de cox univariée. Les patients en FA présentaient un risque 3,3 [2,3-4,8] fois plus élevé de présenter

l'événement CSD que les patients en rythme sinusal (Figure 2A). Ce risque était à 1,5 [1,2-1,8] chez les patients présentant une onde Q (Figure 2B).

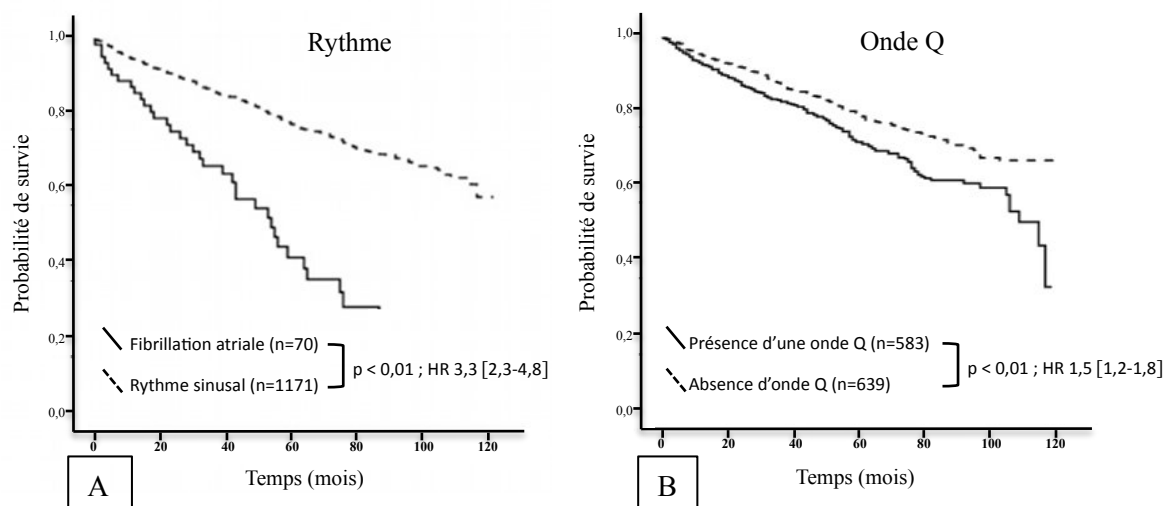


Figure 2 : Courbes de survie pour le critère CSD. **A :** Présence d'une FA **B :** Présence d'une onde Q. Les comparaisons sont effectuées par paires (accolade). Seuil de significativité fixé à 0,05. Risques relatifs exprimés sous la forme HR [IC 95%].

Un sur-risque était associé à un produit de Cornell pathologique supérieur à 2440 mV.ms (Fig 3A) ou une durée de QRS supérieure à 120ms (Fig 3B).

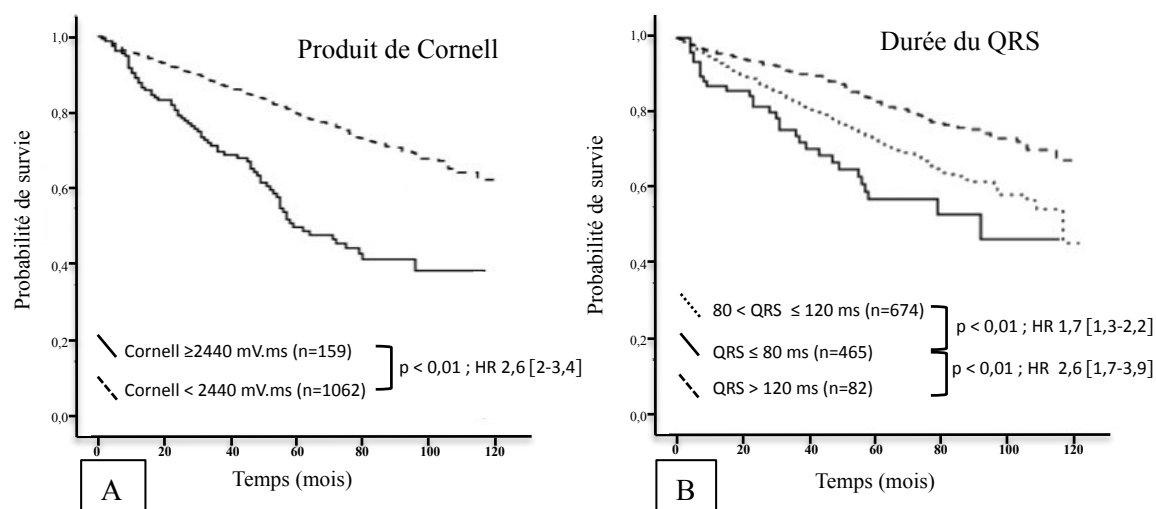


Figure 3 : Courbes de survie pour le critère CSD. **A :** Produit de Cornell **B :** Durée du QRS. Les comparaisons sont effectuées par paires (accolade). Seuil de significativité fixé à 0,05. Risques relatifs exprimés sous la forme HR [IC 95%].

En revanche, aucune association n'était observée avec la durée de l'onde P ou la fréquence cardiaque (Fig 4A et 4B).

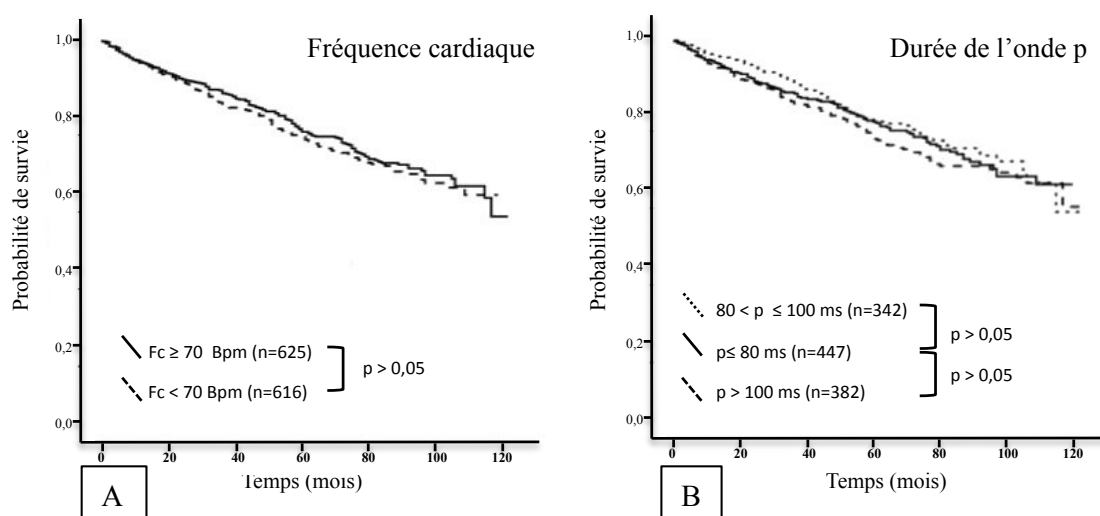


Figure 4 : Courbes de survie pour le critère CSD. **A** : Fréquence cardiaque **B** : Durée de l'onde P. Les comparaisons sont effectuées par paires (accolade). Seuil de significativité fixé à 0,05. Risques relatifs exprimés sous la forme HR [IC 95%].

1.4 Construction d'un score de prédiction du risque d'événement CSD

1.4.1 Modèle de cox multivarié en variables catégorielles

Le tableau 4 présente les résultats du modèle de cox multivarié avec procédure de sélection pas à pas en incluant sous leur forme catégorielle les variables précédemment sélectionnées par le modèle continu : l'âge, la pression artérielle (PA) systolique, l'atteinte cardiovasculaire à l'inclusion, la fibrillation atriale, la présence d'une onde Q, la durée du QRS, la rétinopathie diabétique, l'albuminurie, le débit de filtration glomérulaire et le traitement diurétique. La variable de fréquence cardiaque était non explicative dans le précédent modèle de cox mais elle a été forcée dans le modèle car elle était susceptible d'interagir avec la présence d'une FA. De la même façon, le produit de Cornell a été forcé dans le modèle car il était susceptible d'interagir avec la durée du QRS (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse de Cox multivariée en variables catégorielles pour le critère CSD

Variables TERRAIN	Multivarié pas à pas				Multivarié en bloc			
	$\beta \pm SE$	HR	CI 95%	p	$\beta \pm SE$	HR	CI 95%	p
<i>Age < 60 ans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
60-74 ans	0,5±0,17	1,66	1,19-2,3	0,00	0,5±0,17	1,65	1,192,3	0,00
≥ 75 ans	0,96±0,18	2,62	1,84-3,73	0,00	0,96±0,18	2,6	1,84-3,73	0,00
<i>Pression artérielle systolique < 140 mmHg</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
140-159 mmHg				0,90				
≥ 160 mmHg				0,30				
Atteinte Cardiovasculaire à l'inclusion	0,76±0,11	2,15	1,7-2,7	0,00	0,76±0,11	2,15	1,7-2,7	0,00
ECG								
<i>Fréquence cardiaque < 70 Bpm</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 70 Bpm				0,10				
Fibrillation atriale	0,51±0,2	1,66	1,12-2,46	0,01	0,51±0,2	1,66	1,12-2,46	0,01
Présence d'une onde Q	0,42±0,11	1,52	1,2-1,9	0,00	0,42±0,11	1,52	1,2-1,9	0,00
<i>Durée du QRS ≤ 80 ms</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
80 < QRS ≤ 120 ms				0,40				
QRS > 120 ms				0,20				
<i>Produit de Cornell < 2440 mV.ms</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
Cornell ≥ 2440mV.ms	0,36±0,14	1,44	1,09-1,9	0,01	0,36±0,14	1,44	1,09-1,9	0,01
DIABETE								
Rétinopathie diabétique	0,51±0,12	1,67	1,31-2,13	0,00	0,51±0,12	1,67	1,31-2,13	0,00
REIN								
<i>Albuminurie < 3,4 mg/mmol de créatinine</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
Microalbuminurie 3,4-34 mg/mmol	0,37±0,14	1,44	1,08-1,91	0,01	0,37±0,14	1,44	1,08-1,91	0,01
Protéinurie > 34 mg/mmol	1±0,15	2,71	2-3,67	0,00	1±0,15	2,71	2-3,67	0,00
<i>Débit de filtration glomérulaire > 60 ml/min</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
30≤MDRD<60 ml/min	0,32±0,14	1,38	1,05-1,82	0,02	0,32±0,14	1,38	1,05-1,82	0,02
MDRD<30 ml/min	1,25±0,17	3,5	2,5-4,86	0,00	1,25±0,17	3,5	2,5-4,86	0,00
MEDICAMENTS								
Diurétiques	0,3±0,12	1,36	1,07-1,7	0,01	0,3±0,12	1,36	1,07-1,7	0,01

$\beta \pm SE$ valeur estimée des paramètres±Erreur Standard ; Risque relatif HR (IC 95%); Seuil de significativité retenu $p<0,05$

Les variables de référence sont indiquées en italique

Ce modèle de cox montre que le risque de survenue de l'événement CSD est donc prédit par des variables catégorielles liées au terrain (âge, atteinte cardiovasculaire à l'inclusion, rétinopathie diabétique, traitement diurétique), à l'ECG (FA, présence d'une onde Q, Produit de Cornell) et à la biologie (albuminurie, DFG). Le coefficient β représente le poids relatif de chaque variable dans l'explication du risque de survenue de l'événement CSD (Tableau 4).

1.4.2 Construction de l'équation de risque CSD.

Compte tenu de ces données, il a été possible de construire une équation permettant d'estimer le risque individuel à 5 ans de survenue de l'événement CSD :

Risque à 5 ans d'événement CSD (%) = $100*(1-(\lambda^{\exp(\alpha)}))$ avec $\lambda : 0,96957$ $\alpha =$ Somme des valeurs β des variables présentes chez un individu donné .

1.4.3 Construction d'un score de risque CSD

La valeur λ étant fixe, le risque estimé à 5 ans à l'aide de l'équation ne dépend que de la valeur de α . Cette valeur correspond à la somme des coefficients β retenus pour chaque variable correspondant à une condition, si celle-ci est présente chez un individu donné. Afin de rendre facilement réalisable le calcul du risque à 5 ans au lit du malade, nous avons réalisé un tableau de correspondance entre la valeur réelle de β et une valeur arrondie, facilement mémorisable (Tableau 5). Ces approximations tiennent toujours compte du poids relatif de chaque variable par rapport au autres dans l'estimation du risque. Il devient ainsi possible d'attribuer un nombre de points à chaque patient en fonction de la présence ou de l'absence des différentes conditions incluses dans le score (Tableau 5).

Tableau 5 : Pondération selon la valeur β des variables explicatives du risque CSD

Variables TERRAIN			
	β calculé	β arrondi	Points
<i>Age < 60 ans</i>	-		0
<i>60-74 ans</i>	0,50469	0,5	2
<i>≥ 75 ans</i>	0,96238	1	4
Atteinte Cardiovasculaire à l'inclusion	0,76674	0,75	3
ECG			
Fibrillation atriale	0,50883	0,5	2
Présence d'une onde Q	0,41804	0,25	1
Produit de Cornell < 2440 mV.ms	-		0
Cornell ≥ 2440mV.ms	0,3659	0,25	1
DIABETE			
Rétinopathie diabétique	0,51353	0,5	2
REIN			
Albuminurie < 3,4 mg/mmol/mmol de créatinine	-		0
Microalbuminurie 3,4-34 mg/mmol	0,36751	0,5	2
Protéinurie > 34 mg/mmol	0,99765	1	4
Débit de filtration glomérulaire MDRD > 60 ml/min	-		0
30≤MDRD<60 ml/min	0,32611	0,25	1
MDRD<30 ml/min	1,25248	1,25	5
MEDICAMENTS			
Diurétiques	0,30673	0,25	1
TOTAL POINTS	7,29	7	28

Tout gain de 1 point sur 27 au sein du score correspond ainsi à un gain de 0,25 à la valeur α dans l'équation, à condition que le critère considéré soit présent. Il devient ainsi possible de réaliser une correspondance entre le nombre de points obtenus au score et le risque à 5 ans d'événement CSD tel que calculé à l'aide de l'équation CSD (Tableau 6).

Tableau 6 : Correspondance entre le nombre de points calculés et le risque estimé d'événement CSD à 5 ans (en %)

Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-28
Risque estimé (%)	3	4	5	6	8	10	13	16	20	25	31	38	46	55	64	73	81	90-100
Niveau de risque	Faible					Moyen				Élevé				Très élevé				Majeur

1.5 Validation interne du Score CSD

1.5.1 Calibration

Une telle simplification du score risquant de fausser l'estimation du risque à 5 ans, nous avons voulu vérifier que le score de risque restait applicable à la population étudiée. Nous avons donc calculé pour chaque patient le score qui lui était attribué. La répartition du nombre de patients à chaque valeur de score est représentée dans la figure 5.

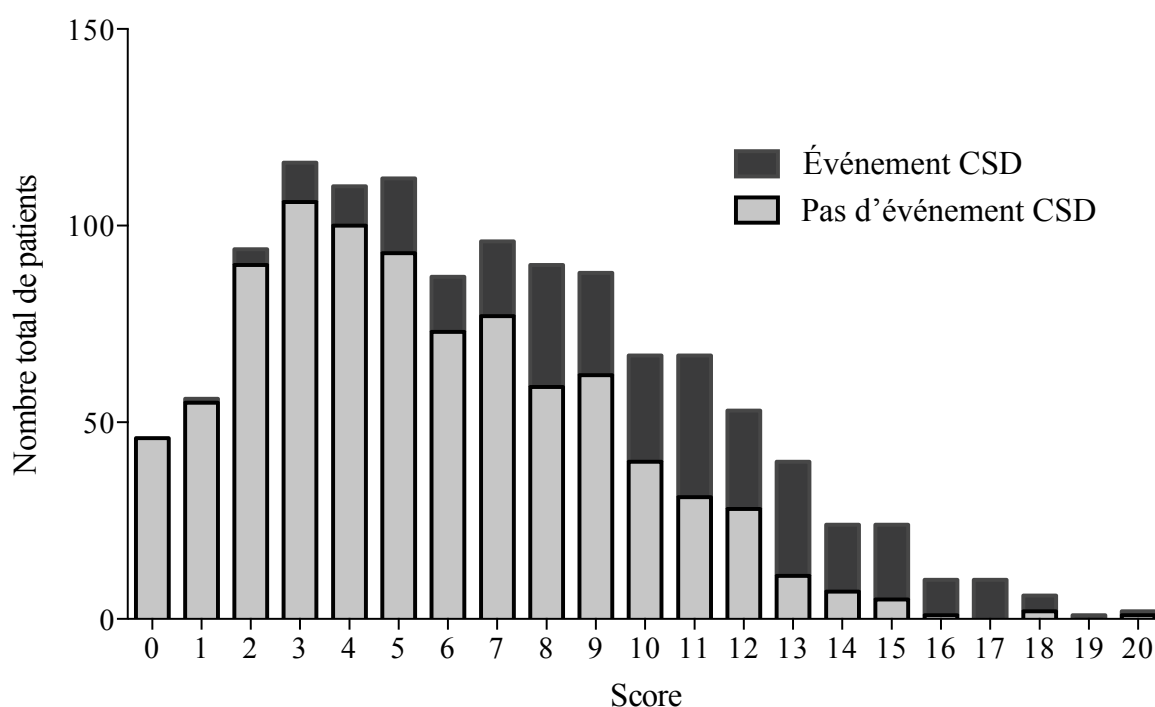
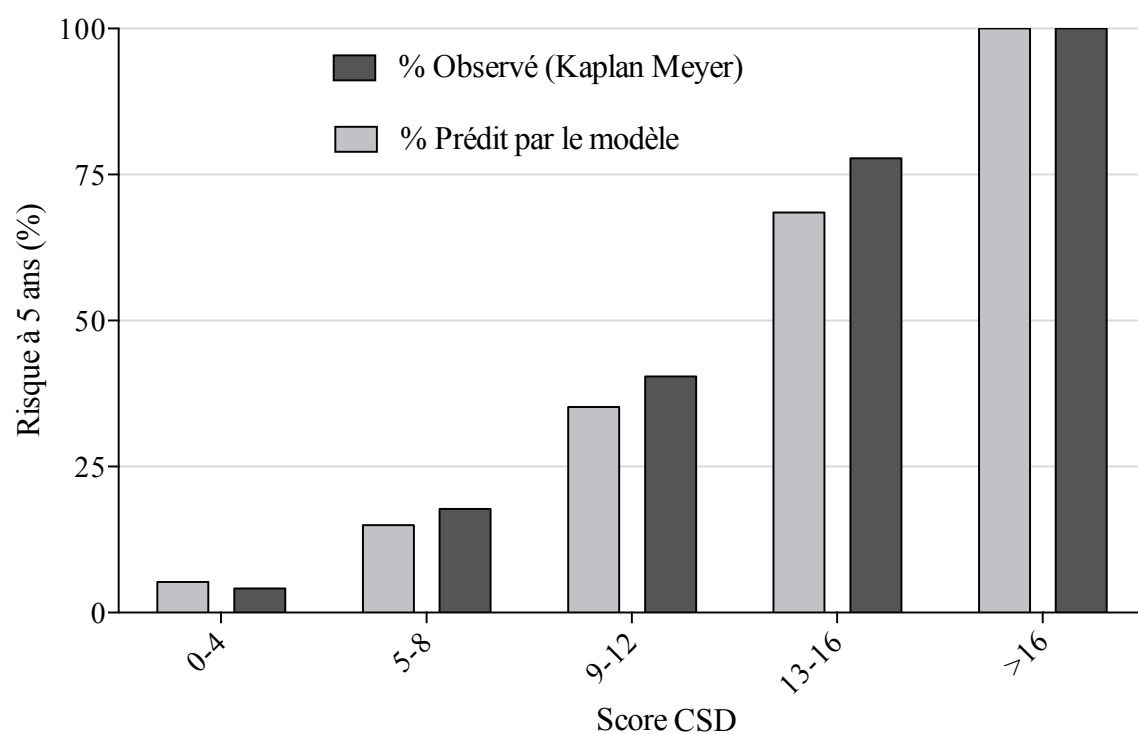
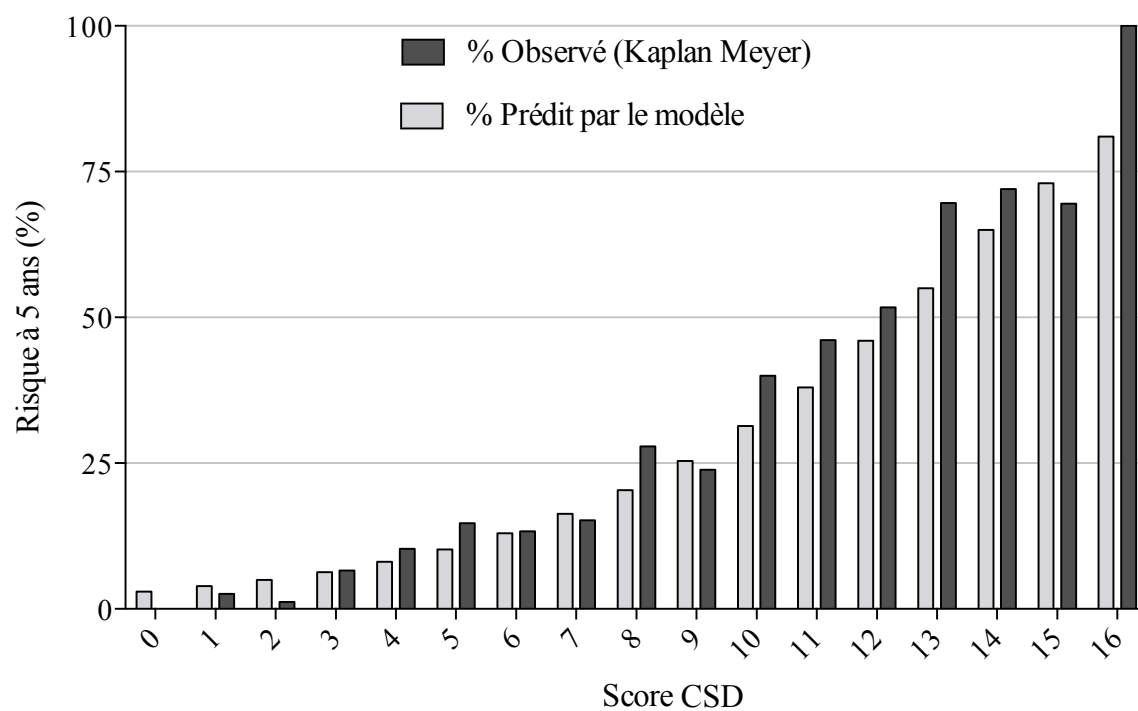


Figure 5 : Répartition du nombre de patients selon la survenue ou non de l'événement CSD à chaque valeur de score.

Nous avons ensuite calculé, à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier, la probabilité d'événement CSD à 60 mois (5ans) observé dans notre population et comparé cette valeur aux données calculées à partir du Score CSD (Figure 6 Haut). Le test de Hosmer-Lemeshow appliqué sur ces données ($p=1$, $\chi^2=0,2$ ddl) permettait de conclure à une calibration adéquate entre le risque estimé et les résultats observés pour chaque valeur du score. Des groupes de niveau de risque Faible, Moyen, Élevé, Très élevé et Majeur, ont été constitués afin d'éclaircir l'interprétation des résultats (tableau 6 et figure 6 Bas).



Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-28
Risque %	3	4	5	6	8	10	13	16	20	25	31	38	46	55	64	73	81	90-100
Niveau	Faible					Moyen				Élevé				Très élevé				Majeur

Figure 6 : Haut : Comparaison entre les pourcentages observés par Kaplan-Meyer et les pourcentages prédits par le modèle en fonction du score calculé. **Bas :** Représentation selon les niveaux de risque

Le pourcentage de risque à 5 ans ainsi prédit par le score CSD simplifié sous-estimait légèrement le risque réellement observé à 5 ans dans notre population (en moyenne 5 %), mais la statistique de Hosmer-Lemeshow concluait à une différence non significative ($p=1$).

1.5.2 Discrimination

La capacité discriminante du score était représentée par une aire sous la courbe à 0,81 [0,741-0,798].

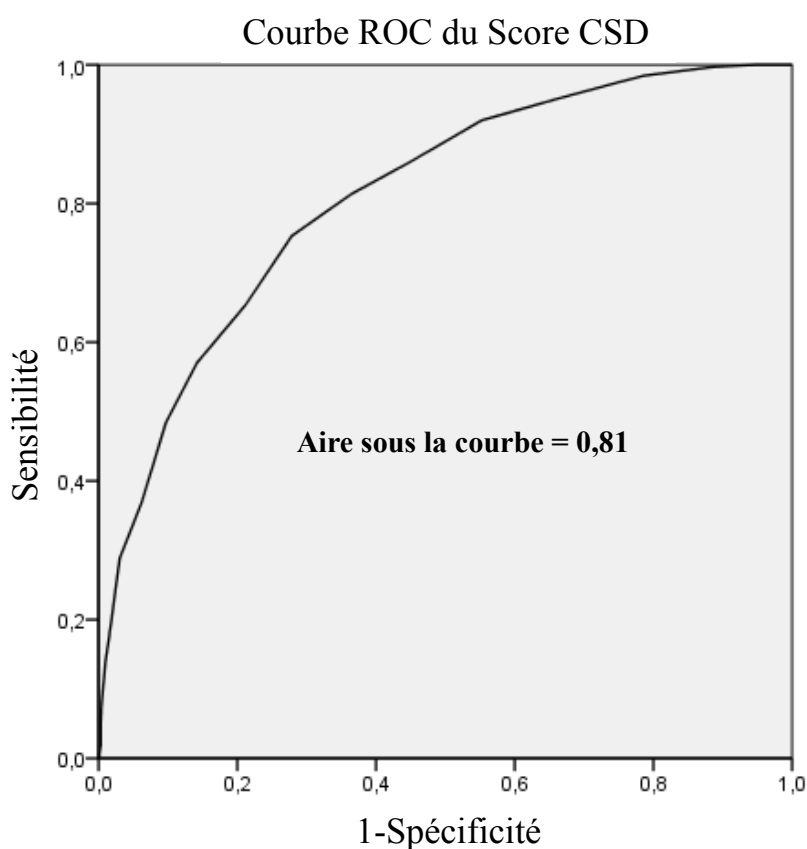


Figure 7 : Courbe ROC construite en comparant la valeur du score observé et la survenue d'événements CSD dans la population.

1.6 Valeur incrémentale de l'ECG dans la prédiction du risque CSD

A l'aide d'un test du rapport de vraisemblance, les vraisemblances d'un modèle avec (vraisemblance = 4275 ; $\chi^2 = 392$) et sans ECG (vraisemblance = 4431 ; $\chi^2 = 382$) ont été comparées. La différence était significative ($p < 0,001$) à 3 degrés de liberté nous permettant de conclure à un apport significatif de l'ECG dans la prédiction du risque dans notre modèle.

2. Complications cardiovasculaires du diabète (CV)

2.1 Caractéristiques de la population à l'inclusion

Le tableau 6 compare les groupes de patients qui ont présenté le critère CV (CV+) au cours du suivi et ceux qui ne l'ont pas présenté (CV-). Au total, 398 (32%) patients ont présenté l'événement CV au cours du suivi soit une densité d'incidence de 68/1000 personnes-années. Dans ce groupe CV+, les patients étaient plus âgés et préférentiellement de sexe masculin. Leur diabète évoluait depuis plus longtemps. Ils présentaient plus d'antécédents cardiovasculaires, de rétinopathie diabétique et une fonction rénale significativement altérée. Les deux groupes ne différaient pas en ce qui concerne l'IMC. Le taux d'hémoglobine glyquée était supérieur à 6,5% ($7,8 \pm 1,6$), mais ne différait pas entre les deux groupes. Le traitement médicamenteux des patients CV+ comprenait plus de traitements à visée cardiovasculaire : antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, et diurétiques. Le pourcentage de patients sous β -Bloquants n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Le profil de traitement médicamenteux suggère également un diabète plus ancien et plus sévère chez les patients CV+ : ils étaient plus fréquemment au stade de l'insulinorequérance avec une insulinothérapie plus fréquente.

Tableau 7 Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion pour l'événement CV

Variable	Tous patients	CV -	CV+	p**
n (%)	1241	843 (68%)	398 (32%)	
TERRAIN				
Age (ans)*	65,3 ± 10,6	63,1±10,7	68,5±9,6	0,00
Sexe masculin n (%)	717 (57,8%)	467 (55,4%)	250 (62,8%)	0,01
Ancienneté du diabète (ans)*	14,9 ± 10	13,1±9,4	17,8±10,3	0,00
IMC (kg/m ²)*	31 ± 6	31,1±6	30,7±6,3	0,10
Tabagisme actif n (%)	128 (10,3 %)	94 (11,2%)	34 (8,5%)	0,02
Tabagisme cumulé (Paquet-années)*	2 [2-12]	5 [3-13]	4 [2-10]	0,02
Pression artérielle systolique (mmHg)*	133 ± 18	131,3±16,8	138,3±18,7	0,00
Pression artérielle diastolique (mmHg)*	72,7 ± 11	73±11	73±11,5	0,91
Atteinte Cardiovasculaire à l'inclusion n (%)	493 (39,7%)	256 (30,4%)	237 (59,5%)	0,00
Angor n (%)	227 (18,3%)	121 (14,4%)	106 (26,6%)	0,00
Infarctus du myocarde n (%)	178 (14,3%)	86 (10,2%)	92 (23,1%)	0,00
Revascularisation coronaire n (%)	174 (14%)	96 (11,4%)	78 (19,6%)	0,00
AIT n (%)	110 (8,9%)	58 (6,9%)	52 (13,1%)	0,00
AVC n (%)	69 (5,6%)	38 (4,5%)	31 (7,8%)	0,02
Revascularisation carotidienne n (%)	27 (2,2%)	13 (1,5%)	14 (3,5%)	0,03
Amputation n (%)	63 (5,1%)	22 (2,6%)	41 (10,3%)	0,00
Revascularisation membres inférieurs n (%)	55 (4,4%)	26 (3,1%)	29 (7,3%)	0,00
DIABETE				
HbA1c (%)	7,8 ± 1,6	7,8±1,66	7,9±1,57	0,14
Rétinopathie diabétique n (%)	544 (44%)	308 (36,5%)	242 (61%)	0,00
REIN				
Atteinte rénale à l'inclusion n (%)	32 (2,6%)	12 (1,4%)	20 (5,1%)	0,00
Créatininémie (μmol/l)*	104,6 ± 87,6	87±41,6	126,6±112	0,00
Cholestérol total (mmol/l)*	4,8 ± 1,1	4,8±1,1	5±1,2	0,09
Albuminurie (mg/mmol de créatinine)	3,17 [1,02-15,24]	2,23 (0,9-8,5)	8,9 (1,6-78,29)	0,00
Débit de filtration glomérulaire MDRD (ml/min)	76 ± 30	81,7±25,1	67,1±35	0,00
MEDICAMENTS				
β-Bloquants n (%)	402 (32,4%)	262 (31,1%)	140 (35,2%)	0,30
IEC n (%)	462 (37,2%)	291 (34,5%)	171 (43%)	0,01
ARAII n (%)	326 (26,3%)	217 (25,7%)	109 (27,4%)	0,71
Antihypertenseurs Centraux n (%)	56 (4,5%)	30 (3,6%)	26 (6,5%)	0,05
Antiagrégants plaquettaires n (%)	495 (39,9%)	295 (35%)	200 (50,3%)	0,00
Anticoagulants n (%)	170 (13,7%)	79 (9,4%)	91 (22,9%)	0,00
Diurétiques n (%)	558 (45%)	337 (40%)	221 (55,5%)	0,00
Inhibiteurs calciques n (%)	409 (33%)	238 (28,2%)	171 (43%)	0,00
Inhibiteurs d'HMGCoA	529 (42,6%)	352 (42%)	177 (44,5%)	0,56
Fibrates	155 (12,5%)	114 (13,5%)	41 (10,3%)	0,24
Biguanides n (%)	582 (46,9%)	450 (53,4%)	132 (33,2%)	0,00
Sulfamides n (%)	483 (38,9%)	372 (44,1%)	111 (27,9%)	0,00
Glitazones n (%)	15 (1,2%)	13 (1,5%)	2 (0,5%)	0,26
Inhibiteurs des α-glucosidases n (%)	80 (6,4%)	62 (7,4%)	18 (4,5%)	0,14
Insuline n (%)	782 (63%)	486 (57,7%)	296 (74,4%)	0,00

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane [25e percentile-75e percentile]

Variables qualitatives exprimées en n (%)

*Comparaison de moyennes effectuées à l'aide d'un test de Mann-Withney

**la valeur de p exprime le résultat de la comparaison CV- versus CV+, Seuil de significativité à 0,05

2.2 Construction d'un score de prédiction du risque d'événement CV

2.2.1 Modèle de cox multivarié en variables catégorielles

En suivant la procédure précédemment décrite, un modèle de cox multivarié en variables catégorielles a été construit afin de calculer le risque β pour chaque variable (Tableau 7). En plus des variables décrites dans le modèle précédent, le sexe et l'insulinothérapie étaient retenues comme variables explicatives (Tableau 8).

Tableau 8 : Analyse de Cox multivariée en variables catégorielles pour le critère CV

Variables TERRAIN	Multivarié pas à pas				Multivarié en bloc			
	$\beta \pm SE$	HR	CI 95%	p	$\beta \pm SE$	HR	CI 95%	p
Sexe	0,34±0,11	1,4	1,13-1,74	0,00	0,34±0,11	1,4	1,13-1,745	0,00
Age < 60 ans	-	-	-	-	-	-	-	-
60-74 ans	0,47±0,14	1,6	1,2-2,1	0,00	0,47±0,14	1,6	1,21-2,12	0,00
≥ 75 ans	0,83±0,16	2,3	1,68-3,12	0,00	0,83±0,16	2,3	1,68-3,13	0,00
Pression artérielle systolique < 140 mmHg	-	-	-	-	-	-	-	-
140-159 mmHg				0,45				
≥ 160 mmHg				0,45				
Atteinte Cardiovasculaire à l'inclusion	0,74±0,11	2,1	1,7-2,58	0,00	0,74±0,11	2,1	1,7-2,58	0,00
ECG								
Fréquence cardiaque < 70 Bpm	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 70 Bpm								
Fibrillation atriale	0,48±0,19	1,6	1,1-2,35	0,01	0,48±0,19	1,61	1,1-2,35	0,01
Présence d'une onde Q	0,25±0,1	1,29	1,05-1,58	0,02	0,25±0,1	1,29	1,05-1,58	0,02
Durée du QRS ≤ 80 ms	-	-	-	-	-	-	-	-
80 < QRS ≤ 120 ms				0,46				
QRS > 120 ms				0,76				
Produit de Cornell < 2440 mV.ms	-	-	-	-	-	-	-	-
Cornell ≥ 2440mV.ms	0,33±0,13	1,4	1,07-1,82	0,01	0,33±0,13	1,39	1,07-1,82	0,01
DIABETE								
Rétinopathie diabétique	0,43±0,11	1,54	1,23-1,93	0,00	0,43±0,11	1,54	1,23-1,93	0,00
REIN								
Albuminurie < 3,4 mg/mmol de créatinine	-	-	-	-	-	-	-	-
Microalbuminurie 3,4-34 mg/mmol				0,14				
Protéinurie > 34 mg/mmol	0,51±0,13	1,67	1,3-2,16	0,00	0,51±0,13	1,67	1,3-2,16	0,00
Débit de filtration glomérulaire > 60 ml/min	-	-	-	-	-	-	-	-
30≤MDRD<60 ml/min	0,31±0,13	1,37	1,061-1,761	0,02	0,31±0,13	1,37	1,06-1,76	0,02
MDRD<30 ml/min	0,84±0,16	2,3	1,67-3,2	0,00	0,84±0,16	2,3	1,67-3,19	0,00
MEDICAMENTS								
Diurétiques	0,26±0,1	1,3	1,06-1,6	0,01	0,26±0,1	1,3	1,06-1,6	0,01
Insuline	0,28±0,12	1,32	1,04-1,68	0,02	0,28±0,12	1,32	1,04-1,68	0,02

$\beta \pm SE$ valeur estimée des paramètres±Erreur Standard ; Risque relatif HR (IC à 95%) ; Seuil de significativité à 0,05

Les variables de référence dans la prédiction du risque sont indiquées en italique

2.2.2 Construction de l'équation de risque CV

En suivant la même méthodologie que précédemment décrite, l'équation d'estimation du risque cardiovasculaire à 5 ans peut s'écrire de la façon suivante :

Risque à 5 ans d'événement CV (%) = $100*(1-(\lambda^{\exp(\alpha)}))$ avec $\lambda : 0,955$ α = Somme des valeurs β des variables présentes chez un individu donné .
--

2.2.3 Construction d'un score de risque CV

Les coefficients β , affectés à chaque variable explicative, ont été simplifiés et représentés dans le tableau 9.

Un tableau de correspondance a été réalisé afin d'identifier le risque CV à 5 ans estimé pour chaque valeur du score et de l'affilier à un niveau de risque Faible, Moyen, Élevé, Très élevé ou Majeur (Tableau 10). Le risque à 5 ans d'événement CV pour le niveau Faible est inférieur à 10 % , entre 15 et 30% pour le niveau Moyen, entre 35 et 60 % pour le niveau Élevé et entre 70 et 90% pour le niveau Très élevé.

Tableau 9 : Pondération selon la valeur β des variables explicatives du risque CV

Variables			
TERRAIN	β calculé	β arrondi	Points
Sexe	0,34098	0,25	1
Age < 60 ans	-	-	0
60-74 ans	0,47317	0,5	2
≥ 75 ans	0,82885	0,75	3
Atteinte Cardiovasculaire à l'inclusion	0,7371	0,75	3
ECG			
Fibrillation atriale	0,47815	0,5	2
Présence d'une onde Q	0,25217	0,25	1
Produit de Cornell < 2440 mV.ms	-	-	0
Cornell ≥ 2440mV.ms	0,33464	0,25	1
DIABETE			
Rétinopathie diabétique	0,43364	0,5	2
REIN			
Albuminurie < 3,4 mg/mmol/mmol de créatinine	-	-	0
Microalbuminurie 3,4-34 mg/mmol	-	-	0
Protéinurie > 34 mg/mmol	0,51636	0,5	2
Débit de filtration glomérulaire MDRD > 60 ml/min	-	-	0
30≤MDRD<60 ml/min	0,31237	0,25	1
MDRD<30 ml/min	0,83775	0,75	3
MEDICAMENTS			
Diurétiques	0,26551	0,25	1
Insuline	0,33464	0,25	1
TOTAL POINTS	6,14	5,75	23

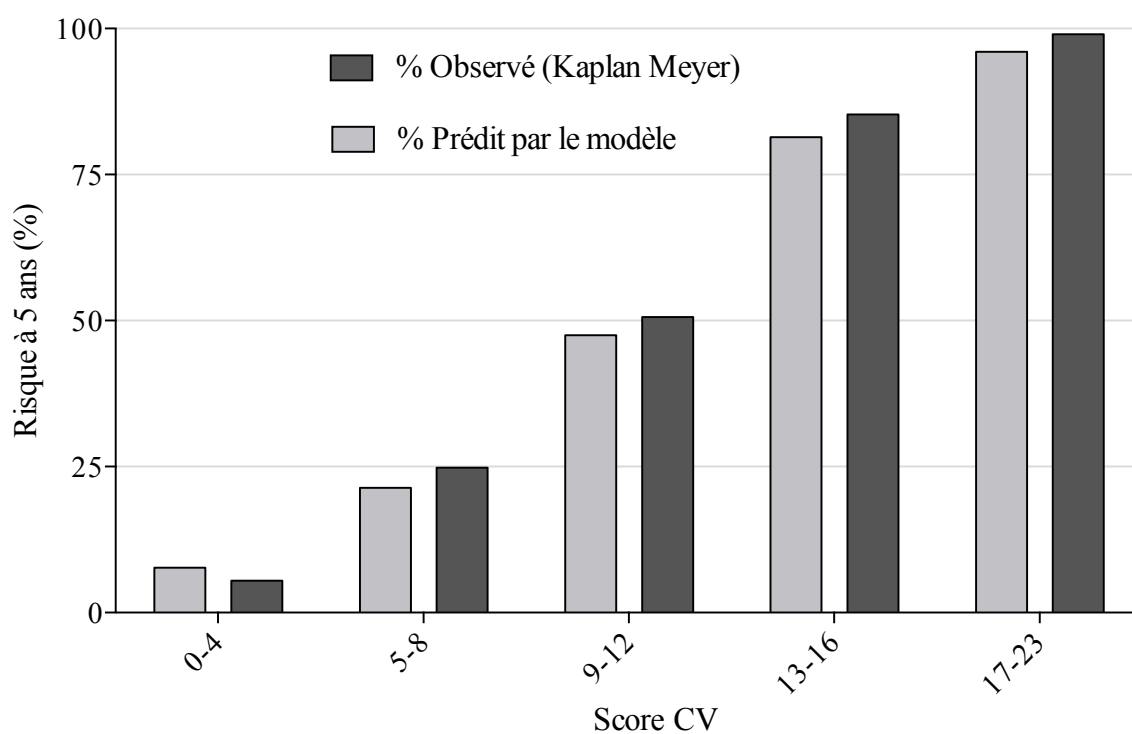
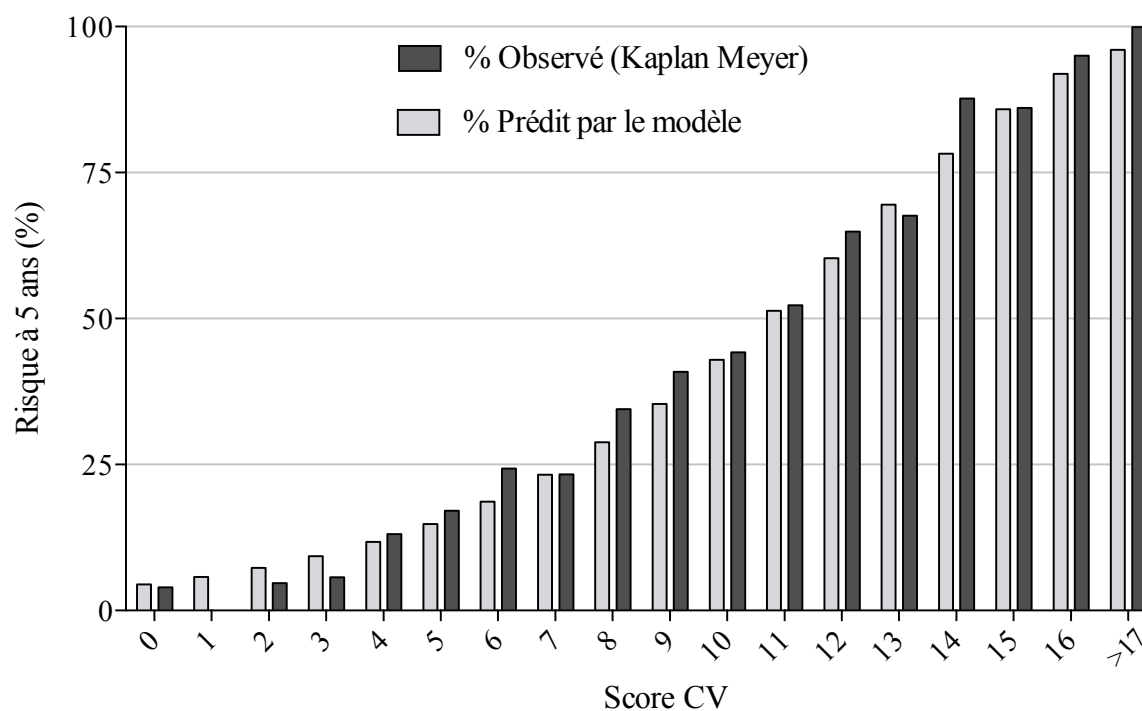
Tableau 10 : Correspondance entre le nombre de points calculés et le risque d'événement CV à 5 ans

Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-23
Risque estimé (%)	4	6	7	9	12	15	18	23	30	35	43	51	60	70	80	86	90	90-100
Niveau de risque	Faible					Moyen				Élevé				Très élevé				Majeur

2.3 Validation interne

2.3.1 Calibration

Afin de vérifier la bonne adéquation du score simplifié avec notre population, nous avons comparé le risque observé dans la population (Estimateur de Kaplan-Meyer) avec le risque calculé, en fonction de chaque valeur du score CV. Une représentation simplifiée a été faite pour chaque niveau de risque. Le score CV sous estime de 4% en moyenne le risque observé. La calibration est adéquate entre le risque observé et le risque estimé par le score CV (Test de Hosmer-Lemeshow $p=1$, $\chi^2=0,2$ ddL) (Figure 9).



Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-23
Risque (%)	4	6	7	9	12	15	18	23	30	35	43	51	60	70	80	86	90	90-100
Niveau	Faible					Moyen				Élevé				Très élevé				Majeur

Figure 9 : Haut : Comparaison entre les pourcentages observés par Kaplan-Meier et les pourcentages prédits par le modèle en fonction du score CV calculé. **Bas :** Représentation selon les niveaux de risque CV.

2.3.2 Discrimination

La capacité discriminante du score CV est représentée par son aire sous la courbe à l'aide d'une courbe ROC. Le score CV à 5 ans présente une aire sous la courbe à $0,77 \pm 0,014$ (Intervalle de Confiance à 95% [0,741-0,798]) (Figure 10).

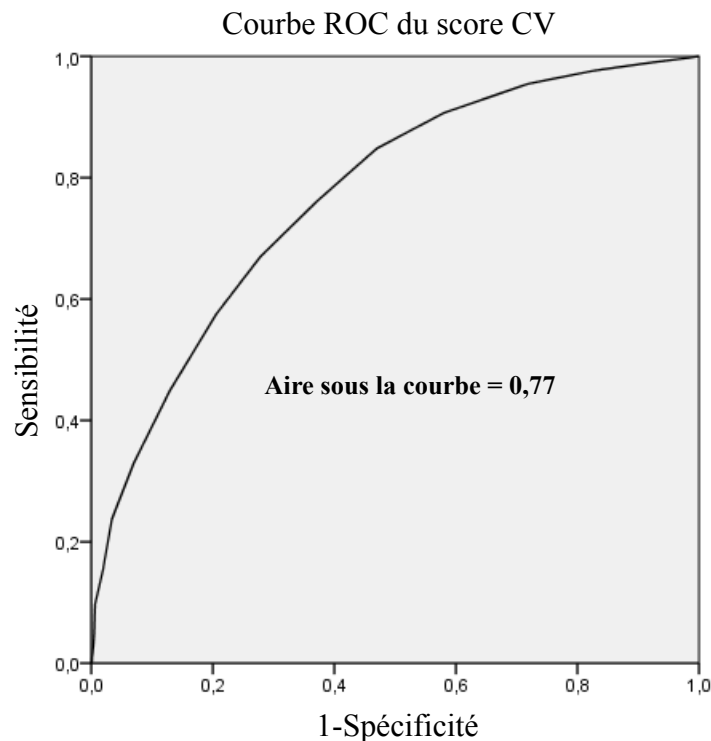


Figure 10 : Courbe ROC construite en comparant la valeur du score observé et la survenue d'événements CV dans la population.

2.4 Validation externe

Nous avons tenu à vérifier que le score de risque CV ainsi construit n'était pas différent du risque estimé par une équation construite dans une autre population et ayant démontré sa bonne validité interne et externe. L'équation NDR a ainsi été utilisée (30). Elle ne concernait que des patients initialement indemnes d'atteinte cardiovasculaire.

Nous avons donc étudié les 747 patients initialement indemnes d'atteinte cardiovasculaire à l'inclusion dans notre population. Le risque cardiovasculaire moyen

calculé entre les deux méthodes n'était pas différent ($17,14 \pm 12,5$ pour le score CV vs $17,54 \pm 12,4$ avec l'équation NDR, $p > 0,05$ t-test en échantillon appariés). Notre modèle de prédiction avait une meilleure valeur discriminante avec une aire sous la courbe à $0,75[0,7-0,79]$, par rapport au modèle NDR $0,69[0,64-0,74]$.

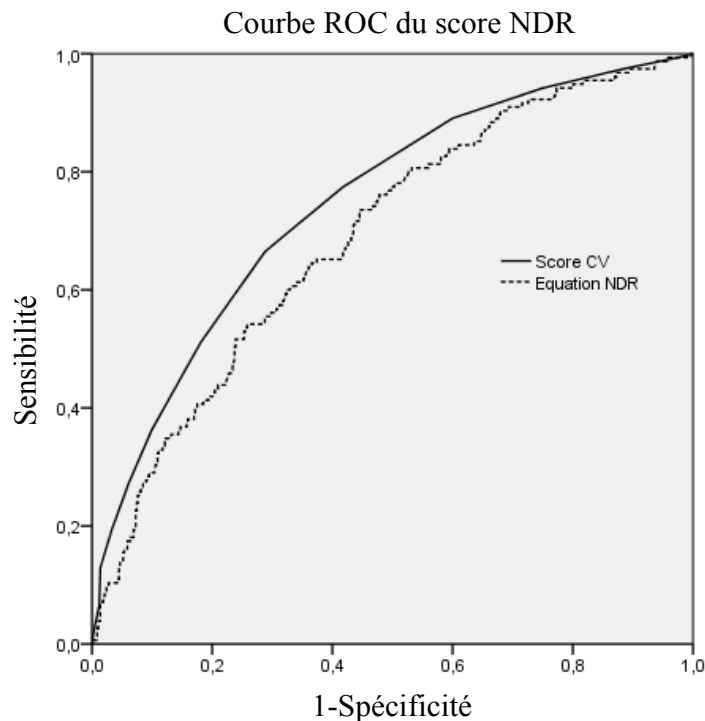


Figure 11 : Courbe ROC de l'équation NDR comparée à la courbe ROC du score CV dans la sous-population de patients initialement indemnes d'atteinte cardiovasculaire.

Enfin, pour chaque valeur du score CV, nous avons calculé le risque moyen estimé par l'équation NDR (Figure 12). Ces résultats montrent que l'ajustement est bon pour les valeurs de score basses, mais le risque observé pour les valeurs de score supérieures ou égales à 10 est largement surestimé dans notre modèle. Cette différence majeure observée pourrait être liée à un faible nombre de patients et d'événements pour les valeurs de score supérieures à 10.

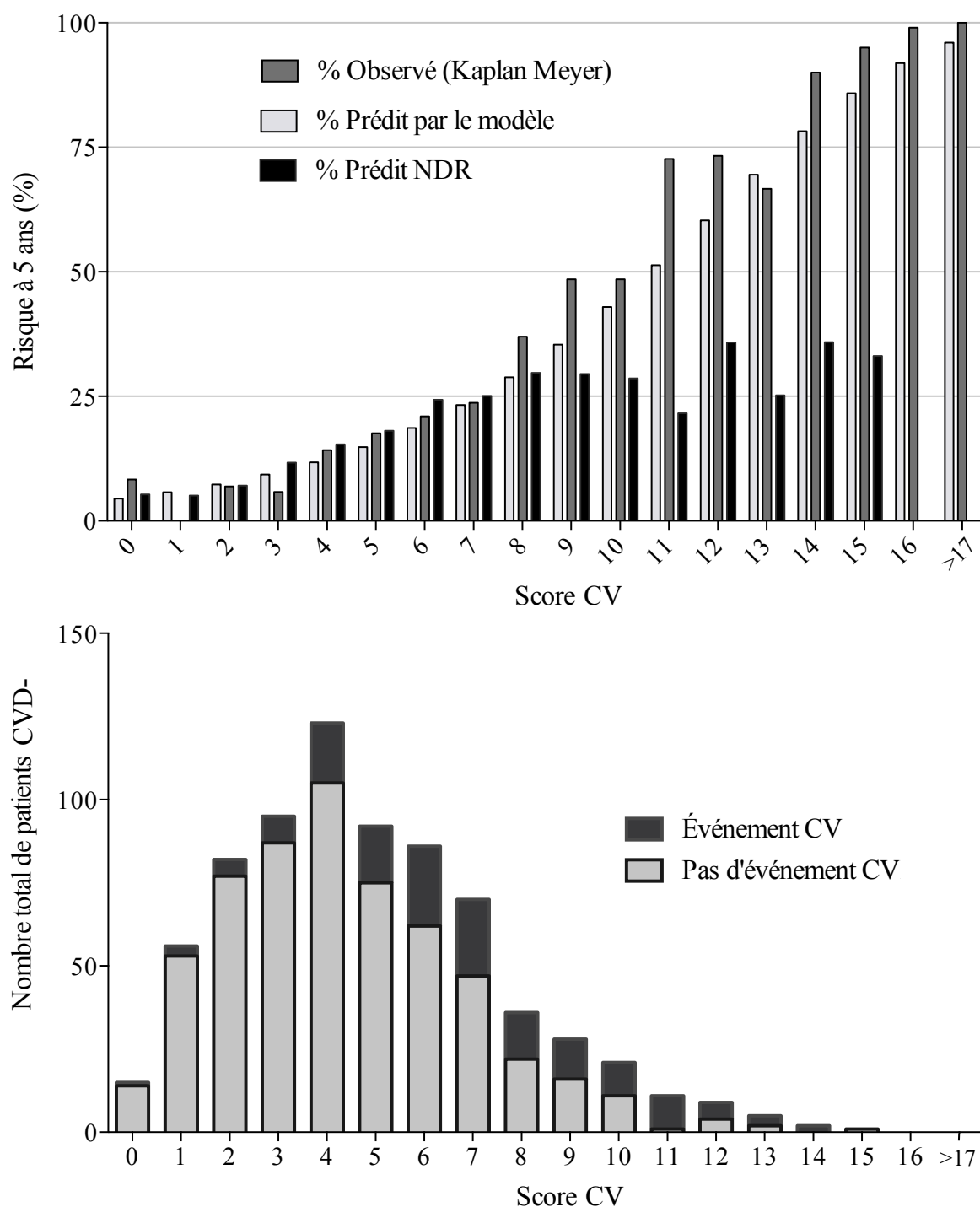


Figure 12 : Courbes réalisées dans la sous-population de patients initialement indemnes d'atteinte cardiovasculaire (Patients CVD-) **Haut :** Comparaison entre les pourcentages de risques observés et prédits par les deux modèles à chaque valeur du score **Bas :** Répartition du nombre de patients selon la survenue ou non de l'événement CV.

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons identifié les variables prédictrices indépendantes cliniques et paracliniques de la survenue des complications cardiovasculaires et/ou rénales chez le patient diabétique.

Valeur pronostique des données ECG

Nous avons montré que l'ECG possédait une valeur pronostique additive indépendante. La présence d'une FA ou d'une onde Q, le produit de Cornell, sont des variables reflétant le risque de complications du diabète et ainsi, son degré de sévérité. Dans la population générale, ces données ECG ont démontré leur valeur pronostique. Ainsi, dans une étude portant sur 6444 patients avec une coronaropathie connue ou suspectée, Elhendy et al. ont démontré qu'une durée du QRS augmentée était associée à un risque de décès toutes causes, indépendamment de la fonction systolique ventriculaire gauche ou d'un antécédent d'infarctus du myocarde (17). Une durée de QRS supérieure à 110 ms augmentait de 2,5 fois le risque de mort subite dans une population de 2049 individus de sexe masculin, indépendamment des autres facteurs de risque de mort subite ou de risque cardiovasculaire, tels que le diabète (18). La présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, détectée à l'aide de l'indice de Sokolow-Lyon (27), est corrélée à un risque accru d'événements cardiovasculaires (31). Nous avons utilisé dans notre étude le produit de Cornell (26, 25) car il permettrait d'augmenter la sensibilité de la détection électrocardiographique de l'HVG, en intégrant deux paramètres pronostiques connus que sont la durée et l'amplitude du QRS (26). La détection d'une onde Q à l'ECG est le reflet d'un infarctus ancien, parfois silencieux, en particulier chez le patient diabétique. Sa valeur pronostique est décrite dans cette population (32). La fibrillation atriale est une arythmie

fréquente, dont la survenue est secondaire à de nombreuses altérations cardiovasculaires, telles que le diabète, l'hypertension, l'obésité (33). Dans une étude de cohorte ayant suivi pendant 20 ans environ 15000 patients issus de la population générale, il était montré que la FA était un prédicteur indépendant de la survenue de décès ou d'événements cardiovasculaires, d'AVC, et d'insuffisance cardiaque (34). La néphropathie glomérulaire est également plus fréquente chez les patients en FA (35), suggérant un lien entre les données ECG et le pronostic CV et rénal chez le diabétique. A notre connaissance, l'impact pronostique de la détection de ces paramètres ECG n'avait pas été évaluée chez le patient diabétique. Nous montrons ainsi qu'ils sont associés de manière indépendante au pronostic CV et/ou rénal chez le patient diabétique.

Toutefois, alors que la dispersion de l'onde P est augmentée chez le patient diabétique (36), en particulier en présence d'une néphropathie glomérulaire (35) et qu'elle est associée à une augmentation du risque de survenue de FA (37, 19), nous n'avons pas été en mesure de montrer dans notre étude qu'elle avait une valeur pronostique péjorative sur la survenue d'événements CV et/ou rénaux. De la même façon, la valeur pronostique de la fréquence cardiaque sur le risque CV a été décrite chez le patient diabétique (21,20), ce que nous n'avons pas été en mesure de démontrer dans notre étude.

Scores de risque chez le patient diabétique de type 2

Au cours des dernières décennies, de nombreux scores ou modèles permettant de prédire le risque CV, coronaire ou d'insuffisance cardiaque ont été développés. La littérature en dénombre 45, ciblées sur la population générale avec la présence d'un diabète comme prédicteur indépendant, ou concernant spécifiquement la population de patients diabétiques (12 études sur 45) (13). Parmi ces 12 études réalisées dans des populations de patients diabétiques, seulement quatre étaient spécifiquement développées pour prédire le risque

cardiovasculaire : le score de risque ADVANCE (38), l'étude Fremantle (39), l'étude DCS (Diabetes Cohort Study) (40) et l'équation de risque développée à partir du registre national du diabète en Suède (NDRS National Diabetes Registration Study) (30). Le délai de risque prédit par le modèle était de 4 ans (38) ou 5 ans (39, 40, 30). Les variables prédictives étaient en moyenne au nombre de 9 et comprenaient des données :

- Cliniques : Age (38, 39, 40, 30), sexe (38, 39, 40, 30), durée du diabète (38, 40, 30), pression artérielle (38, 40), rétinopathie diabétique (38), antécédents cardiovasculaires (39), Origine ethnique (39, 40), tabagisme (40, 30), IMC (30)
- Paracliniques : HbA1c (38, 39, 40, 30), Albuminurie en mg/g de créatinine (38, 40), Non-HDL cholestérol (38, 40), HDL cholestérol (39),
- Médicamenteuses : Traitement antihypertenseur (38, 30), hypolipémifiants (30)
- Electrocardiographiques : FA (38)

Seule l'étude Fremantle (39) introduisait la présence d'antécédents CV comme prédicteur du risque CV avec un risque relatif de 2 (IC 95% 1,49-2,69). Seule l'étude ADVANCE (38) s'intéressait à la FA comme prédicteur du risque CV (RR de 1,82 (1,35-2,66)). Contrairement à nos données, aucune de ces études ne comprenait le débit de filtration glomérulaire comme prédicteur potentiel du risque CV.

Tous ces modèles bénéficiaient de procédures de validation interne. La capacité discriminante était représentée par une aire sous la courbe en moyenne de 0,7. Tous les modèles bénéficiaient d'une procédure de validation externe, en le testant sur une population externe ou en le comparant à un autre modèle appliqué sur la même population. 3 études sur les 4 n'étaient pas directement utilisables au lit du patient car faisant intervenir le risque β associé à chaque variable au sein d'équations longues et complexes, nécessitant l'utilisation de tableurs pour réaliser les calculs. Seul le modèle ADVANCE faisait l'objet d'une

procédure de simplification en se basant sur l'utilisation d'un score à l'aide d'un tableau en 11 étapes, se révélant finalement peu pratique lors d'une utilisation courante (38). De nombreux scores sont recommandés par les sociétés savantes pour estimer le risque CV chez le diabétique (10), mais tous ces scores sont complexes d'utilisation.

Dans notre étude, nous avons démontré que les informations simples apportées par l'ECG FA, le produit de Cornell et la présence d'une onde Q étaient des paramètres indépendants et puissants du pronostic à 5 ans chez le patient diabétique. Pour la première fois, nous avons construit des modèles intégrant ces données ECG et permettant de prédire non seulement les complications CV graves et rénales qui reflètent la sévérité de la maladie diabétique, mais également les complications cardiovasculaires. Nous avons également construit un modèle de prédiction du risque CV. Afin que de tels modèles soient aisément applicables et accessibles par le clinicien au lit du malade, nous avons atteint les objectifs suivants :

- Incorporation des antécédents CV en tant que donnée pronostique puissante. Le score n'est ainsi pas limité à une population initialement indemne de MCV et est utilisable chez tout patient lors d'un premier contact avec le clinicien.
- Faible nombre de variables (10 dans notre score) incluant des données majoritairement cliniques faciles à obtenir à l'interrogatoire (6 critères), peu de données paracliniques (2 critères), et des données obtenues par un ECG (3 critères), également simples et rapides à collecter.
- Une procédure de simplification permettant de classer rapidement le pronostic à 5 ans dans les catégories de risque Faible, Moyen, Élevé, Très élevé et Majeur.

Nous avons montré que les données ECG modifiaient la capacité discriminante du score en apportant une valeur pronostique significative. Nous avons montré que la procédure de simplification proposée respectait la validité interne de notre modèle en s'écartant de seulement 5% de la valeur réellement estimée.

La capacité discriminante du score simplifié était représentée par une aire sous la courbe de 0,81 pour le critère CSD et 0,77 pour le critère CV, comparable à ce qui est retrouvé dans la littérature pour d'autres scores chez le patient diabétique (aire sous la courbe à 0,7 pour les score NDR (30) et ADVANCE (38)) ou dans la population générale (Framingham, aire sous la courbe à 0,79).

Enfin, nous avons tenu à vérifier la validité externe de notre modèle simplifié en le comparant, dans notre sous-population de patients initialement indemnes de maladie cardiovasculaire, à un score validé issu d'une population de 11646 patients diabétiques initialement indemnes de maladie CV (30). La validation externe de notre score CV simplifié était vérifiée pour les niveaux de risque Faible à Moyen. Toutefois, pour les niveaux de risque élevés, le risque était largement surestimé par rapport au score SNDR (30), probablement en lien avec un faible nombre de patients et d'événement observés dans notre population. La validité externe de notre score prédictif des complications CSD n'a pas été vérifiée car il n'existait pas dans la littérature de score permettant une telle comparaison.

Limites

Les variables ECG ont été obtenues par lecture manuelle. Pour cette raison, les variables collectées (durée de l'onde P et durée de l'onde Q) étaient semi quantitatives, entraînant d'importants biais de calcul. Le faible nombre de patients et d'événements dans certains sous-groupes, en particulier dans la population initialement indemne d'antécédents cardiovasculaires, a probablement entraîné dans chaque modèle une surestimation du risque

à 5 ans. Il conviendrait de poursuivre l'inclusion de patients au sein de notre cohorte afin d'améliorer la représentativité de chaque sous-groupe. Par ailleurs, des études de validation externe sont nécessaires afin de vérifier que ces scores sont applicables à d'autres populations. Enfin, pour que ces scores présentent un intérêt dans la pratique clinique quotidienne, des travaux futurs devront déterminer pour quels niveaux de risque une modification préventive de l'attitude thérapeutique serait indiquée et quel serait l'effet global d'une telle attitude thérapeutique en termes de réduction des événements chez le patient diabétique.

CONCLUSION

Le patient diabétique est exposé à un risque cardiovasculaire et rénal accru. Les nombreux modèles de prédiction développés chez le patient diabétique sont souvent complexes à utiliser et aucun ne peut être utilisé au lit du malade. Les données ECG, faciles à collecter, sont des prédicteurs indépendants du risque cardiovasculaire et/ou rénal chez le patient diabétique. Nous avons montré qu'il était possible de construire des scores prédictifs simples d'utilisation et intégrant ces données. Pour la première fois, nous avons construit un score de prédiction du risque CSD chez le patient diabétique, reflétant la sévérité de son diabète. L'utilisation de ces scores au lit du malade permettrait de modifier de manière préventive la décision thérapeutique. Des travaux futurs sont nécessaires pour mesurer l'impact global de telles attitudes préventives.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047- 53.
- 2- Coutinho M et al. The relationship between glucose and incident cardi-ovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
- 3- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- 4- Woodward M, Zhang X, Barzi F et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003;26:360-6.
- 5- 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-S21.
- 6- The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- 7- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.

- 8- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32(4):219-26.
- 9- Mattock MB, Keen H, Viberti GC et al. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988;31(2):82-7.
- 10- The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(1):88-136.
- 11- D'Agostino RB et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- 12- Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ et al. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2009;52:2001-14.
- 13- Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, Van Der Schouw YT, Moons KG. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-69.
- 14- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
- 15- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.

- 16- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000 Mar;83(3):416-20.
- 17- Elhendy A, Hammill S, Mahoney D, Pellikka P. Relation of QRS duration on the surface 12-lead electrocardiogram with mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1082-88.
- 18- Kurl S, Mäkikallio TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation* 2012;125:2588-94.
- 19- Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksoyek S, Ovunc K, Acil T et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1109-12.
- 20- Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:215-22.
- 21- Miot A, Ragot S, Hammi W, Saulnier PJ, Sosner P, Piguel X, Torremocha F, Marechaud R, Hadjadj S. Prognostic value of resting heart rate on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2012 Oct;35(10):2069-75.
- 22- Saulnier PJ, Roussel R, Halimi JM, Lebrech J, Dardari D, Maimaitiming S, Guilloteau G, Prugnard X, Marechaud R, Ragot S, Marre M, Hadjadj S. Impact of natriuretic peptide clearance receptor (NPR3) gene variants on blood pressure in type 2 diabetes. SURDIAGENE, DIAB2NEPHROGENE and DIABHYCAR study groups. *Diabetes Care* 2011 May;34(5):1199-204.

- 23- Jaziri R, Aubert R, Roussel R, Emery N, Maimaitiming S, Bellili N, Miot A, Saulnier PJ, Travert F, Hadjadj S, Marre M, Fumeron F; DIABHYCAR and SURDIAGENE study groups association of ADIPOQ genetic variants and plasma adiponectin isoforms with the risk of incident renal events in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jul;25(7):2231-7.
- 24- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green T, Rogers N, Roth D. More accurate methods to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern. Med* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
- 25- Molloy T et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1180-6.
- 26- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:417-23.
- 27- Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949;37:161-86.
- 28- Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Ménard J. DIABHYCAR study investigators effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004 Feb 28;328(7438):495.
- 29- D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: *Handbook of Statistics*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2004. p 1-25.
- 30- Cederholm J et al. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes. A risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2008;31:2038-43.

- 31- Desai C, Ning H, Lloyd-Jones DM. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the atherosclerosis risk in communities study. *Heart* 2012;98:330-4.
- 32- Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL. Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990;81:899-906.
- 33- The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31,2369-429.
- 34- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002 Oct 1;113(5):359-64.
- 35- Montaigne D, Bailloeuil O, et al. Renal complications correlate with electrical atrial vulnerability hallmarks in type 2 diabetic patients. DIAB2NEPHROGENE and SURDIAGENE study groups. *Int J Cardiol* 2012 Aug 9;159(1):63-6.
- 36- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB, Kayrak M, Duzenli MA, Vatankulu MA, Soyulu A, Ulgen MS. The Effect of Diabetes Mellitus on the P-Wave Dispersion. *Circ J* 2007;71: 88-3
- 37- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000 Mars;23(3):352-8.
- 38- Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. (On Behalf of the ADVANCE study group). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2011;18(3):393-8.

39- Davis WA, Knuiman MW, Davis TME. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Internal Medicine Journal* 2010;40:286-92.

40- Elley CR et al. The New Zealand Diabetes Cohort Study. Derivation and validation of a new cardiovascular risk score for people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1347-52.

AUTEUR : Nom : ESCANDE

Prénom : William

Date de Soutenance : 3 Juillet 2013

Titre de la Thèse : Place de l'ECG dans la prédiction du risque cardiovasculaire et rénal chez le patient diabétique de type 2

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES cardiologie et maladies vasculaires

Mots-clés : ECG, Risque cardiovasculaire, Diabète de type 2, Score prédictif

Contexte : Les complications cardiovasculaires et rénales font la gravité au long cours du diabète de type 2. Les sociétés savantes recommandent l'utilisation de scores permettant de stratifier le risque de survenue de telles complications, mais la littérature manque d'un score simple et fiable d'utilisation. L'ECG pourrait avoir une valeur prédictive additionnelle dans l'estimation du risque.

Méthode : 1241 patients ont bénéficié d'un suivi prospectif entre 2001 et 2012 au sein de l'étude SURDIAGENE (Poitiers). Les critères de jugement étaient un critère composite «CSD» des complications sévères du diabète (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale terminale) et la survenue de complications cardiovasculaires « CV » (décès cardiovasculaire, coronaropathie, insuffisance cardiaque, artériopathie des membres inférieurs). Deux modèles de cox multivarié incluant les données ECG obtenues lors de la première consultation ont permis de construire deux scores prédictifs des complications « CSD » et « CV » liées au diabète de type 2.

Résultats : Avec un suivi médian de 5 ans, 334 patients (27%) ont présenté le critère CSD (densité d'incidence de 55 personnes-années) et 398 (32%) ont présenté le critère CV (densité d'incidence de 68/1000 personnes-années). En régression multivariée, les paramètres ECG FA, présence d'une onde Q, et produit de Cornell >2440mV.ms étaient des paramètres indépendants prédictifs du risque de survenue du critère CSD (risques relatifs respectivement de 1.6 [1,2-2,4], 1.5 [1,2-1,9], et 1.4 [1,09-1,9]) et du critère CV (risques relatifs respectivement de 1.6 [1,1-2,35], 1.3 [1,05-1,6], et 1.4 [1,07-1,8]). Un score simplifié a été construit pour chaque critère, en associant aux données ECG, des données cliniques (Sexe, âge, antécédents cardiovasculaires, rétinopathie diabétique, traitement médicamenteux) et biologiques (albuminurie, débit de filtration glomérulaire) afin d'estimer facilement au lit du patient diabétique, le risque à 5 ans de survenue de complications CSD ou CV.

Conclusion : Ces scores permettraient de stratifier plus aisément au lit du patient le risque à moyen terme de complications chez le diabétique, pouvant conduire le clinicien à modifier son attitude thérapeutique. Des procédures de validation externe sont toutefois nécessaires.

Composition du Jury :

Président : Pr Salem KACET

**Assesseurs : Pr Dominique LACROIX
Dr Stéphane BOULÉ**

Directeur de thèse : Dr David MONTAIGNE