

Respectez aussi les facteurs de risque classiques

Diabète de type 1 et risque cardiovasculaire

Le diabète de type 1 est associé à un risque très élevé de maladies cardiovasculaires et plus particulièrement au niveau coronarien. Il est par exemple démontré que dans la tranche d'âge de 30 à 40 ans, le risque d'événements cardio-vasculaires est multiplié par 10 par rapport au sujet non-diabétique.



PD Dr méd. Juan Ruiz
Lausanne

Der Typ 1-Diabetes geht mit einem sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere auf koronarer Ebene einher. Beispielsweise zeigt sich in der Altersgruppe der 30- bis 40-jährigen ein 10-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.

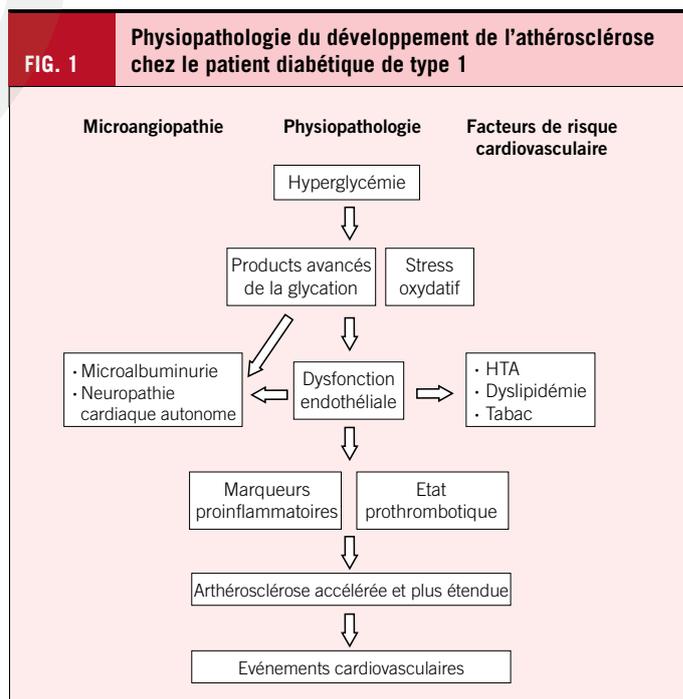
La prévalence du diabète de type 1 est nettement moins élevée. En conséquence, nous ne disposons que de très peu d'études sur l'évaluation du risque cardiovasculaire. Les recommandations évaluant le risque dans cette population et le type de dépistage à pratiquer chez les sujets asymptomatiques ne sont pas fondées sur un haut niveau de preuve. Les facteurs de risque classiques tels dyslipidémie, hypertension artérielle et tabagisme sont clairement associés au risque cardiovasculaire. De plus, la durée du diabète ainsi que le contrôle de la glycémie sont des facteurs majorant nettement le risque d'événements cardio-vasculaires. Ces éléments sont donc à intégrer dans l'évaluation d'un diabétique de type 1. Par exemple, chez un patient souffrant de diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué à l'âge de 35 ans, le risque d'un événement coronarien est faible en l'absence d'autres facteurs de risque. L'indication à un traitement par statine ne devrait peut-être même ne pas être prise en considération. A l'opposé, un patient du même âge, avec une durée de 20 ans de diabète de type 1, avec mauvais contrôle métabolique de longue durée pourrait poser l'indication à un traitement par statine et à un dépistage des complications cardio-vasculaires. L'évaluation du risque et le dépistage de la maladie coronarienne sont donc des problématiques majeure chez les sujets atteints de diabète de type 1. Les modalités du dépistage ne sont pas clairement définies.

Pour les patients diabétiques de type 1, il n'y a actuellement aucune étude évaluant les bénéfices d'un dépistage de la maladie coronarienne silencieuse, et il n'existe aucune recommandation spécifique. Or, le diabète de type 1 diffère par plusieurs aspects du type 2. D'une part, la durée du diabète joue un rôle très important, le risque cardiovasculaire étant d'autant plus élevé que la maladie débute précocement. Il a en effet été démontré qu'une athérosclérose était déjà présente chez des adolescents avec un diabète de type 1, par rapport à une population contrôle (1). D'autre part, la présence d'une microangiopathie augmente la probabilité de développer une maladie coronarienne (2). Par ailleurs, les facteurs de risque cardiovasculaire favorisent aussi le développement de l'athérosclérose.

L'espérance de vie de ces patients étant plus longue qu'auparavant, le problème de la maladie coronarienne devient un sujet de réflexion dans le suivi à long terme, qui a été longtemps centré uniquement sur la microangiopathie.

De ces éléments ressortent plusieurs questions fondamentales :

1. Les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 1 sont-ils les mêmes que ceux de type 2 ? Quels sont leur impact sur le développement d'une maladie coronarienne ?
2. Existe-t-il des scores de risque spécifiques prédictifs d'une maladie coronarienne silencieuse pour les patients diabétiques de type 1 ?
3. Avons-nous des indications à dépister la maladie coronarienne chez les patients diabétiques de type 1 ? Pour quels groupes de patients ?



Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'athérosclérose chez les patients diabétiques sont résumés dans la figure 1.

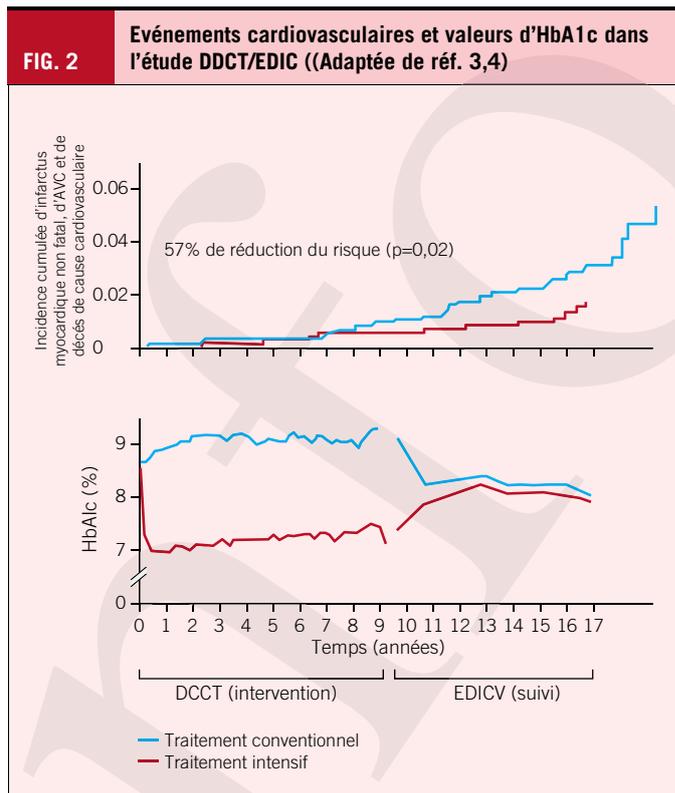
Le rôle de la glycémie chez le patient diabétique de type 1

Dans le diabète de type 1, l'effet du contrôle glycémique sur la réduction du risque coronarien est resté longtemps controversé. L'étude randomisée contrôlée DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (insulinothérapie intensive versus groupe contrôle d'une durée de six ans), dont le suivi des patients s'est étendu sept à neuf ans après la fin de la période interventionnelle (cohorte DCCT/EDIC) (EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), a révélé une diminution drastique (57%) du nombre d'événements cardiovasculaires dans le groupe traité intensivement, alors que le contrôle glycémique était identique dans les deux groupes dans la phase post-étude (figure 2) (3,4). A noter que les sujets hypertendus ou dyslipidémiques étaient exclus dans la moitié du collectif. Cette étude confirme que l'hyperglycémie seule participe au développement d'une athérosclérose précoce. Cette hypothèse est renforcée par les résultats de l'étude des scores calciques des artères coronaires effectués par CT-scan (5) (sept à neuf ans de suivi post-étude DCCT): ceux-ci sont significativement plus bas chez le groupe ayant été traité intensivement. Par ailleurs, une autre étude récente a révélé d'autres paramètres jouant un rôle dans le développement de l'athérosclérose (6). Cette étude montre une association entre la variabilité de la glycémie, mesurée par la mesure continue de la glycémie pendant 5 jours et le score calcique. Sur le plan physiopathologique, cet effet pourrait être en relation avec le stress oxydatif qui est augmenté en présence de variations importantes de la glycémie et favoriser la production de LDL oxydés et un stress oxydatif sur les parois des artères (7).

L'influence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels sur le risque coronarien

Tout comme chez les patients avec un diabète de type 2, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels augmentent le risque coronarien des patients diabétiques de type 1. Plusieurs études de cohorte, dont EURODIAB (8) (Epidemiology, aetiology and public health aspects of diabetes mellitus) (suivi de 2787 patients diabétiques de type 1 durant sept ans, en Europe) et EDC (9) (suivi de 603 patients diabétiques de type 1 durant dix ans, aux Etats-Unis) mettent en évidence un lien entre des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, rapport taille/hanche élevé, âge) et une mortalité cardiovasculaire augmentée. Par contre, le sexe masculin n'était pas un facteur associé. En résumé, ces études de cohorte montrent que les autres facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels jouent un rôle important sur le risque de maladie coronarienne et devraient donc être traités.

Il y a une trentaine d'années, le groupe du Steno Diabetes Center a mis en évidence que l'atteinte rénale est prédictive de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 1 (10). Les processus physiopathologiques ne sont pas complètement élucidés. L'atteinte rénale pourrait péjorer d'autres facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (tension artérielle, lipides, marqueurs inflammatoires entraînant un stress oxydatif). Une autre hypothèse serait que la microalbuminurie serait un marqueur d'un risque vasculaire comme la rétinopathie. La microalbuminurie pré-



dit aussi significativement le risque de maladie coronarienne (2). Une autre complication associée à la maladie coronarienne est la neuropathie autonome cardiaque. En effet, la diminution de la variabilité du rythme cardiaque augmente significativement le risque de mortalité cardiovasculaire (12). Les effets de la dysautonomie cardiaque pourraient aussi être en lien avec des troubles du rythme, des torsades de pointes et favoriser l'ischémie silencieuse.

Risque cardiovasculaire et autres complication diabétiques

Il y a près de trente ans, il a été démontré que l'atteinte rénale expliquait statistiquement beaucoup, mais pas tout l'excès de risque de maladie cardio-vasculaire dans le diabète de type 1 (8). Les nouvelles guidelines de l'EAS/ESC sur la dyslipidémie considèrent que les patients avec insuffisance rénale sont à très haut risque cardiovasculaire (12). Finalement, la présence d'une rétinopathie ou d'une polyneuropathie périphérique sont aussi des facteurs prédictifs indépendants de maladie coronarienne chez le patient diabétique de type 1 (8).

Dans les guidelines de l'EAS/ESC le diabète de type 1 est considéré comme une situation à très haut risque s'il est associé à des complications microvasculaires.

Les études d'intervention manquent et ne seront probablement jamais réalisées selon des critères d'évaluation de «Evidence-Based Medicine», en raison de la faible prévalence du diabète de type 1 par rapport au type 2. La prise en charge doit donc être basée sur le raisonnement scientifique et les probabilités. En présence d'un diabète de longue évolution (plus de quinze à vingt ans), d'une atteinte micro-vasculaire et de l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire classiques (hypertension, dyslipidémie, tabagisme), nous suggérons de considérer un dépistage même en l'absence de symptômes. Le choix de la méthode de dépistage doit favoriser les

examens avec de bonnes valeurs prédictives telles, l'échographie de stress, la scintigraphie myocardique ou l'IRM de stress. L'érgométrie en raison de son faible pouvoir prédictif n'a probablement pas sa place dans cette indication.

Bien que notre évaluation du patient à risque de maladie cardiovasculaire, dans le cadre d'un diabète de type 1, soit encore loin d'être performante, des progrès sont réalisés. Les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques sont à intégrer dans le raisonnement cliniques en association avec les complications micro-vasculaires telles que les complications rénales, rétiniennes et la neuropathie autonome.

En terme de réduction des risques cardiovasculaires, le traitement intensif du contrôle glycémique dès le début de la maladie est clairement bénéfique, comme la prise en charge d'une dyslipidémie et un bon contrôle de la pression artérielle. Une bonne hygiène de vie avec notamment l'arrêt du tabac et le maintien d'une activité physique sont d'autres mesures importantes à considérer.

PD Dr méd. Juan Ruiz

Service d'endocrinologie diabétologie et métabolisme
CHUV, Lausanne
Juan.Ruiz@chuv.ch

Littérature:

1. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004;145:452-7
2. The Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53
3. Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycemia and the heart. *Lancet* 2008;371:1790-9
4. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2006;55:3556-65
5. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe. The EURODIAB prospective complications study (PCS). *Diabetes Care* 2008;31:1360-6
6. Snell-Bergeron JK, Roman R, Rodbard D, et al. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with Type 1 diabetes, the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Diab Med* 2010;27:1436-42
7. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, et al. Oxidized LDL immune complexes and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2011;214:462-7
8. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. 10-year follow-up data from the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes Care* 2003;26:1374-9
9. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35
10. Jensen T, Borch-Johnsen K, Køfoed-Enevoldsen A, et al. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: Incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987;30:144-8
11. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, et al. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68:654-9.
12. Reiner Z et al ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818

Message à retenir

- ◆ Chez les patients diabétiques de type 1, le dépistage systématique de la maladie coronarienne silencieuse n'est actuellement pas recommandé
- ◆ Le contrôle glycémique intensif permet de réduire la mortalité cardiovasculaire chez les patients avec un diabète de type 1
- ◆ Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabac) doivent aussi être traités
- ◆ Un dépistage de la maladie coronarienne silencieuse doit être considéré en présence d'un diabète de longue évolution (plus de quinze à vingt ans), d'une atteinte microvasculaire en association avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire classiques
- ◆ La méthode de dépistage doit favoriser les méthodes avec une bonne sensibilité en raison d'une prévalence plus élevée de l'ischémie silencieuse

Take-Home Message

- ◆ Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes, ist ein Routine-Screening für stumme koronare Herzkrankheit derzeit nicht empfohlen
- ◆ Eine intensive Blutzuckerkontrolle reduziert die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Typ 1-Diabetes
- ◆ Die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Dyslipidämie, Rauchen) sollten ebenfalls behandelt werden
- ◆ Ein Screening für stumme koronare Herzkrankheit sollte bei einem Diabetes von langer Dauer (mehr als 15 bis 20 Jahre), bei mikrovasculärer Erkrankung in Kombination mit mehreren konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren in Betracht gezogen werden
- ◆ Das Screening sollte Methoden mit hoher Sensitivität wegen der hohen Prävalenz stummer Ischämie begünstigen