

Marqueurs de variabilité de l'HbA_{1c} comme facteurs prédictifs du score calcique coronaire et des événements cardiovasculaires dans le diabète de type 1 : résultats de l'étude CACTI

par Florian Mourre

William B. Horton and Janet K. Snell-Bergeon, Hemoglobin A1c Variability Metrics Predict Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events in Type 1 Diabetes: The CACTI Study. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Jan 13;dgad019. doi : [10.1210/clinem/dgad019](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad019)

Les données épidémiologiques montrent que les personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1) présentent leur premier événement cardiovasculaire (CV) en moyenne 10 ans plus tôt que la population générale et ont une espérance de vie plus courte de 11 à 13 ans [1]. Cet excès de mortalité CV est notamment dû à une athérosclérose précoce, qui peut être objectivée par une mesure du score calcique coronaire (CAC-score). Malgré une réduction des complications micro- et macro-vasculaires constatée lors des interventions menées pour diminuer l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), il persiste une différence concernant le risque CV entre les patients DT1 et la population générale [2]. Cette inégalité suggère donc que des facteurs indépendants de la normalisation de l'HbA_{1c} entrent en jeu dans la survenue des maladies CV chez le DT1. La variabilité de l'HbA_{1c}, facteur de risque de complications micro-vasculaires, n'a été envisagé comme facteur de risque de maladie CV chez le DT1 que dans la Finnish Diabetic Nephropathy Study [3]. Devant l'absence d'étude s'intéressant à ce paramètre dans la survenue d'événements CV chez le DT1, les auteurs ont analysé les données de l'étude CACTI (« *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes* ») pour déterminer si la variabilité de l'HbA_{1c} était un facteur prédictif du CAC-score, du volume du tissu adipeux péricardique (TAP) et/ou des événements CV chez les patients DT1.

Les participants à l'étude CACTI avaient entre 19 et 56 ans dont 652 DT1 et 764 contrôles appariés sur l'âge et le sexe. Les participants étaient tous asymptomatiques sur le plan CV et en

prévention primaire. Tous les DT1 étaient diagnostiqués depuis au moins 4 ans. Les informations sur les paramètres CV, les maladies CV et le CAC-score ont été recueillies de façon prospective. Chaque participant a bénéficié d'un examen initial et de visites de suivi à 3, 6 et 12 ans. A chaque visite étaient effectués un scanner pour mesurer le CAC-score et le TAP, un examen clinique et biologique des facteurs de risque cardiovasculaire et un questionnaire médical concernant les antécédents du patient et son diabète. Les événements CV recueillis étaient la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'un pontage coronaire, d'une angioplastie coronaire ou d'un angor instable. Les analyses statistiques multivariées ont été réalisées par régression linéaire, incluaient l'HbA_{1c} à l'inclusion, l'HbA_{1c} moyenne et la variabilité de l'HbA_{1c} (définie comme un changement de 1 écart-type d'HbA_{1c} chez un même participant) et étaient également ajustées pour l'âge, le sexe et la durée du DT1.

Au total, 597 patients DT1 ont été inclus, dont 54 % de femmes, avec un âge moyen de 37 ans, une durée moyenne de diabète de 23 ans, et une HbA_{1c} moyenne à 7,9 %. En analyse par régression linéaire ajustée sur l'âge, le sexe et la durée du DT1, l'HbA_{1c} à l'inclusion ($b=0,3998$, $p=0,0236$), l'HbA_{1c} moyenne ($b=0,5385$, $P=0,0109$) et la variabilité de l'HbA_{1c} ($b=1,1521$, $P=0,0068$) étaient associées à la racine carrée du volume du CAC-score. À l'inverse, seule l'HbA_{1c} moyenne était associée au volume du TAP ($b=1,659$, $P=0,0048$). En analyse de survie multivariée ajustée sur l'âge, le sexe et la durée du diabète, l'HbA_{1c} à l'inclusion (Hazard Ratio [HR] 1,47 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95%] 1,24-1,82), l'HbA_{1c} moyenne (HR 1,85 ; IC95% 1,51-2,26), la variabilité de l'HbA_{1c} (HR 1,67 ; IC95% 1,02-2,71) et la variabilité dans le temps de l'HbA_{1c} (HR 1,5 IC95% 1,24-1,82) étaient des facteurs prédictifs indépendants de la survenue d'un événement CV. Une analyse de sensibilité prenant en compte les facteurs de risque CV atténuait légèrement l'effet de ces associations, qui restaient néanmoins significatives à l'exception de la variabilité de l'HbA_{1c} (HR 1,31, IC95% 0,75-2,29).

Ces résultats suggèrent donc que, outre la valeur d'HbA_{1c} en elle-même (par le biais de l'hyperglycémie chronique), sa variabilité influence la survenue d'événements CV chez le DT1. En effet, une analyse récente de la cohorte DCCT/EDIC a montré qu'un CAC-score > 100 chez le DT1 était significativement associé à une augmentation du risque d'événements CV [4]. Cette étude est la première à évaluer la relation entre variabilité de l'HbA_{1c}, volume du TAP, CAC-score et survenue d'événements CV dans une même cohorte prospective de patients DT1.

Le large échantillon de patients DT1, permettant d'extrapoler ces résultats à la population des DT1, le suivi prospectif sur un long terme de la cohorte, l'étude de la relation entre variabilité de l'HbA_{1c} avec des paramètres CV anatomiques tels que le CAC-score et le TAP sont autant de points forts de cette étude. Les limites principales sont : le design observationnel de l'étude, ne permettant pas d'établir de relation de causalité, le faible nombre d'HbA_{1c} disponibles par patients (quatre), le manque d'informations sur les glycémies capillaires et/ou la fréquence des hypoglycémies et le manque de données de glycémies mesurées en continu qui aurait été utile pour déterminer la relation entre variabilité glycémique et critères de jugement principaux.

En conclusion, l'HbA_{1c} à l'inclusion, l'HbA_{1c} moyenne et sa variabilité sont corrélées de façon indépendante aux événements CV et à la racine carrée du volume du CAC. Ces données suggèrent que travailler sur la variabilité de l'HbA_{1c}, i.e. maintenir une HbA_{1c} à l'objectif et stable dans le temps, pourrait donc représenter une stratégie appropriée de prise en charge du DT1.

Références

[1] de Ferranti SD, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843-2863. doi : [10.2337/dc14-1720](https://doi.org/10.2337/dc14-1720)

[2] Lind M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21): 1972-1982. doi : [10.1016/S0140-6736\(20\)32514-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32514-9)

[3] Waden J, et al. A1c variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58(11):2649-2655. doi : [10.2337/db09-0693](https://doi.org/10.2337/db09-0693)

[4] Budoff M, et al. The association of coronary artery calcification with subsequent incidence of cardiovascular disease in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1341-1349. doi : [10.1016/j.jcmg.2019.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.014)

Mots-clés

Diabète de type 1, Événements cardiovasculaires, HbA_{1c}, CAC-score.