

Risque cardiovasculaire et diabète de type 1

État de la question et expérience au CHU de Liège

ALEXANDRE DONDONNE^a, Pr NICOLAS PAQUOT^b, KARINE FOMBELLIDA^c et Pr RÉGIS P. RADERMECKER^d

Rev Med Suisse 2021; 17: 1392-6

Les personnes diabétiques sont considérées comme ayant un risque cardiovasculaire accru. Les patients diabétiques de type 1 (DT1) ont un profil de risque cardiovasculaire souvent différent de celui des diabétiques de type 2. Nous avons évalué si une population de patients DT1, dits «à très haut risque cardiovasculaire», atteignait les objectifs stricts recommandés par la Société européenne de cardiologie. Il s'agit d'une analyse transversale descriptive d'une cohorte de patients avec au moins 20 ans de DT1, suivis au CHU de Liège et considérés comme à très haut risque cardiovasculaire. Nous discutons de la pertinence de tels objectifs chez de tels patients, en les comparant à ceux de différentes sociétés savantes. Nous abordons brièvement les mécanismes potentiels à l'origine, dans ce groupe, d'un risque cardiovasculaire accru.

Cardiovascular risk and type 1 diabetes

People with diabetes are considered to have an increased cardiovascular risk. Patients with type 1 diabetes (T1D) generally have a cardiovascular risk profile that is different from those with type 2 diabetes. For this reason, we wanted to assess whether a population of T1D designed to be at very high cardiovascular risk achieved the strict goals recommended by the European Society of Cardiology. This is a descriptive cross-sectional analysis of a cohort of patients with T1D for at least 20 years followed at the University Hospital of Liege and considered to be at very high cardiovascular risk. We then discuss the relevance of strict targets in such patients by comparing them to different scientific societies. Finally, we briefly discuss the potential mechanisms by which T1D present an increased cardiovascular risk.

INTRODUCTION

La présence d'un diabète chez un patient constitue un facteur de risque cardiovasculaire (FRCV) important. De plus, le diabète de type 2 (DT2) est souvent associé à d'autres FRCV, tels qu'une dyslipidémie athérogène, une obésité ou un surpoids à caractère abdominal ou encore une hypertension artérielle, ce qui accroît le risque de développer une maladie cardiovasculaire (CV). Le traitement de ces patients impose,

dès lors, une approche globale ciblant idéalement tous les facteurs de risque, en plus de l'hyperglycémie. Les recommandations diabétologiques et cardiologiques pour le traitement de l'hyperglycémie du patient DT2 à risque CV ont été discutées dans un article de la revue en 2020.¹

Les sujets diabétiques de type 1 ne présentent pas nécessairement le même profil de risque que ceux atteints de DT2. Tout d'abord, l'association à d'autres FRCV est souvent moindre en raison de la physiopathologie différente de la maladie. En effet, le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune aboutissant à la (quasi-)destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans, tandis que le DT2 est une maladie plus complexe s'intégrant dans un tableau d'insulinorésistance et de syndrome métabolique associé à un risque CV élevé.

Au sein des FRCV, l'hypercholestérolémie occupe une place prépondérante. Récemment, la Société européenne de cardiologie (ESC, European Society of Cardiology) et la Société européenne d'athérombose (EAS, European Atherosclerosis Society) ont établi des recommandations communes pour la prise en charge des dyslipidémies.² Elles se basent sur un risque CV stratifié en différentes catégories (d'un risque faible à un très haut risque), risque conditionnant la cible à atteindre en termes de cholestérol contenu dans les «low-density lipoproteins» (LDL-C). En ce qui concerne le diabète, il apparaît qu'une bonne partie des patients présentant un DT2 sont classés comme étant à très haut risque CV, ce qui était attendu, mais c'est également le cas pour bon nombre de sujets DT1, ce qui est nouveau et plus surprenant.

Dans ce travail, nous relatons les nouvelles recommandations ESC/EAS concernant la prise en charge de dyslipidémies chez les patients diabétiques. À la lumière de ces recommandations, nous analysons ensuite de manière rétrospective la situation des sujets diabétiques de type 1 suivis au CHU de Liège, en termes de traitement et d'objectifs thérapeutiques obtenus. Enfin, nous discutons de la pertinence de ces nouvelles recommandations EAS/ESC, en les comparant à celles d'autres sociétés scientifiques.

PRISE EN CHARGE DE LA DYSLIPIDÉMIE CHEZ LE SUJET DIABÉTIQUE: RECOMMANDATIONS ESC/EAS 2019

Le risque CV – qui représente le risque de mortalité à 10 ans suite à un événement CV – est stratifié en 4 catégories: faible risque, risque modéré, haut risque et très haut risque

^aÉtudiant en médecine, Liège Université, Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique,

^bService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique, ^cData manager, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique, ^dPharmacologue clinique, Liège Université, Diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique
alexandre.dondonne@student.uliege.be | nicolas.paquot@chuliege.be
kbruiquet@chuliege.be | regis.radermecker@chuliege.be

(THtRCV). La catégorie à laquelle appartient un patient conditionne la valeur cible de LDL-C à atteindre et donc l'éventuelle thérapeutique à entreprendre pour atteindre cet objectif.

Le **tableau 1** reprend la catégorisation du risque des personnes diabétiques ainsi que la cible à atteindre en termes de valeur de LDL-C.

À la lecture de ces recommandations et pour illustrer leur caractère nettement plus contraignant par rapport aux recommandations antérieures, prenons l'exemple d'un patient qui présente un DT1 depuis l'âge de 13 ans (ce qui est fréquent). Cette personne est, dès lors, considérée dès l'âge de 33 ans comme à THtRCV et ce, même si son diabète est remarquablement équilibré au niveau glycémique, qu'il n'existe pas d'autres FRCV, ni de complication vasculaire. Que dire alors si le DT1 est apparu à l'âge de 3 ans, ce qui n'est pas exceptionnel, avec un patient considéré comme THtRCV dès l'âge de 23 ans? Cela signifie donc qu'un traitement

médicamenteux, relativement puissant, devra plus que probablement être initié pour atteindre l'objectif strict de LDL-C, traitement sans doute définitif.

ANALYSES DES DONNÉES DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1 SUIVIS AU CHU DE LIÈGE

Présentation succincte de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive réalisée chez des patients DT1 traités dans le Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques du CHU de Liège. Elle a pour but d'observer, chez ces sujets présentant au moins 20 ans de durée de diabète, le pourcentage de patients qui atteint les objectifs recommandés par l'ESC au niveau du LDL-C, y compris ceux bénéficiant d'un traitement hypolipidémiant (THL). Le critère choisi (20 ans de durée d'évolution du diabète) permet de n'extraire de notre base de données que des sujets DT1 à THtRCV selon l'ESC/EAS. Au sein de ce groupe de patients, nous avons d'abord analysé le pourcentage d'entre

TABLEAU 1 Recommandations ESC/EAS 2019 pour les personnes diabétiques

Risque	DT1	DT2	Objectif LDL-C
Très haut	<ul style="list-style-type: none"> Maladie CV établie Atteinte d'organe cible ≥ 3 FRCV majeurs Durée de diabète > 20 ans 	<ul style="list-style-type: none"> Maladie CV établie Atteinte d'organe cible ≥ 3 FRCV majeurs 	Diminution du LDL-C de plus de 50% et un objectif de LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)
Haut	Durée de diabète ≥ 10 ans sans atteinte d'organe mais avec 1 FRCV additionnel	Durée de diabète ≥ 10 ans sans atteinte d'organe mais avec 1 FRCV additionnel	Objectif de LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)
Risque	Patient < 35 ans avec durée de diabète < 10 ans sans autre FRCV	Patient < 50 ans avec durée de diabète < 10 ans sans autre FRCV	Objectif de LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)

FIG 1 Patients diabétiques de type 1 suivis au Centre hospitalier universitaire de Liège ayant au moins 20 ans de durée de diabète

ESC/EAS: European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society; DT1: diabète de type 1; MV: moyenne des valeurs de LDL-C; ND: non disponible.

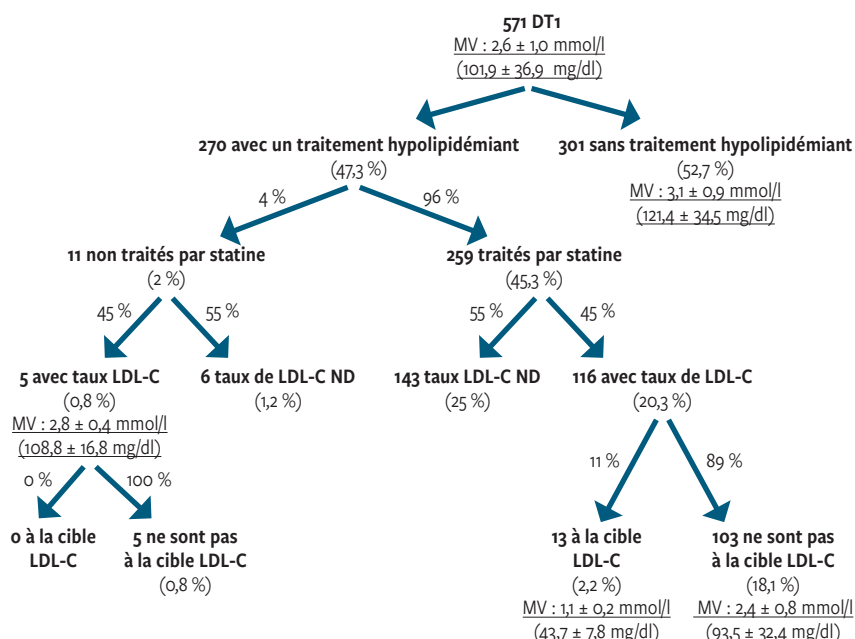


TABLEAU 2

Recommandations AHA/
ACC 2018

FRCV: facteur de risque cardiovasculaire; LDL-C: cholestérol LDL.

Type de patients	Recommandation
Patients diabétiques entre 20 et 39 ans avec un diabète d'une durée d'au moins 10 ans	Initiation d'un traitement par statines, l'intensité du traitement n'est pas spécifiée
Patients diabétiques entre 40 et 75 ans sans autres FRCV	Traitement par statines d'intensité modérée (réduction de la valeur de LDL-C de 30 à 50%)
Patients diabétiques entre 40 et 75 ans avec d'autres FRCV	Traitement par statines de haute intensité (réduction de la valeur de LDL-C \geq 50%)
Patients diabétiques de plus de 75 ans en prévention primaire	Initiation d'un traitement par statines, l'intensité du traitement n'est pas spécifiée

eux sous THL. Ensuite, parmi ceux recevant un THL, nous avons étudié ceux traités par statines. Enfin, nous avons analysé dans ce dernier groupe le pourcentage qui atteint l'objectif cible de LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) défini pour les patients à THtRCV.

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Nous avons recueilli les informations d'un nombre total de 571 patients DT1 (55 \pm 6 ans, indice de masse corporelle (IMC) moyen de 26,3 \pm 4,8 kg/m²) d'une durée de diabète d'au moins 20 ans. Parmi ces 571 patients, 47,3% (n = 270) étaient traités par hypolipémiants. 96% des patients avec THL prenaient une statine (n = 259), ce qui correspond à 45% de la population observée. Parmi les patients traités par statine dont les valeurs de LDL-C étaient connues (n = 116), à peine 11% atteignaient la cible de LDL-C recommandée par l'ESC/EAS. Si le THL ne contenait pas de statines, la cible de LDL-C n'était jamais atteinte. Les principaux résultats sont résumés dans la **figure 1**.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Le premier constat est qu'il existe un faible pourcentage de patients atteignant les objectifs recommandés, qu'ils soient ou non traités par statine. En outre, le dosage du bilan lipidique n'est pas disponible chez une proportion importante de patients, à mettre en relation avec le fait que seules les valeurs de LDL-C mesurées et donc non calculées sont reprises dans notre base de données.

Ne pas atteindre les objectifs recommandés en termes de lipides est un constat qui a déjà été fait dans de nombreuses études.^{3,4} Dans l'étude DYSIS, tous les patients étudiés étaient traités par statines depuis au minimum 3 mois et avaient au moins 45 ans. Plus de la moitié des patients n'étaient pas à la cible LDL-C selon les recommandations de l'ESC/EAS (diabétiques ou non)³ et chez les patients diabétiques, ce chiffre atteignait 74%. Plus le risque CV des patients est élevé, moins l'objectif thérapeutique est atteint, soulevant la question d'objectifs peut-être trop difficiles à atteindre ou celle d'un THL trop

peu agressif prescrit par le médecin, voire d'une mauvaise ou d'une non-observance thérapeutique de la part du patient.

Plus récemment, l'étude DYSIS 2 a analysé des patients présentant tous une pathologie coronarienne et donc tous à considérer comme à THtRCV.⁴ À l'instar de notre analyse, moins de la moitié des patients avec THL atteignait la cible de LDL-C.

Il apparaît donc que chez les sujets avec DT1 et à THtRCV, atteindre les objectifs recommandés en termes de valeur de LDL-C reste difficile. Ceci est probablement lié à différents facteurs que nous allons analyser.

FACTEURS HYPOTHÉQUANT L'ATTEINTE
DES OBJECTIFS DE LDL-C

Traiter en prévention primaire

Tout d'abord, il est souvent difficile de faire adhérer un patient asymptomatique à un traitement préventif, surtout si celui-ci est pharmacologique. Certes, une bonne hygiène de vie doit être prônée mais, chez ces patients, compte tenu du niveau très bas de LDL-C à atteindre, le recours à un traitement par une statine puissante sera le plus souvent nécessaire.

Or, il existe dans le domaine de la lipidologie une assez grande inertie thérapeutique des soignants due à une méconnaissance des recommandations ou encore à la faible conviction accordée à ces dites recommandations. De plus, la mauvaise ou la non-observance au traitement est fréquente.⁵ Celle-ci peut être liée à un manque d'arguments convaincants du médecin ou à une expérience personnelle antérieure négative (par exemple, des effets secondaires chez le patient ou un de ses proches). Quant aux statines, elles souffrent d'une image négative, véhiculée par certains spécialistes autoproclamés et abondamment relayée dans les médias et sur les réseaux sociaux. Le médecin cherche fréquemment à combattre ce phénomène, ce qui demande à la fois de bonnes connaissances de la littérature scientifique et également du temps.

Dans la population étudiée dans notre centre, une grande proportion de ces patients sont jeunes et en excellente santé, ils ont comme seul facteur de risque le DT1. Même si on peut estimer qu'il est fondé scientifiquement de leur prescrire une statine, on peut comprendre que la balance entre le risque d'effets secondaires liés au traitement et le bénéfice lointain de la prise de celui-ci penche, aux yeux du patient et même du médecin, en faveur d'une abstention thérapeutique.

Discordance entre les différentes recommandations

De plus, les recommandations ESC/EAS sont récentes et tranchent assez nettement avec d'autres prises de position. Tout d'abord, quand on les compare aux recommandations de l'American Heart Association (AHA), on constate que ces dernières semblent moins strictes en termes d'objectifs de LDL-C pour la même population (**tableau 2**).^{6,7} Ainsi, l'AHA estime que seuls les patients ayant déjà présenté des complications CV sont considérés comme à THtRCV, tandis que, pour l'ESC/EAS, rappelons que tout DT1 avec plus de 20 ans de durée de diabète est considéré comme d'emblée à THtRCV.

Une autre évaluation du risque de complications CV à 5 et à 10 ans chez les sujets DT1 est obtenue par le Steno Type 1 Risk Engine (ST1RE). Une étude a comparé la classification du risque CV des sujets DT1 sans antécédents CV selon les critères ESC/EAS par rapport à ceux fournis par le ST1RE.⁸ En comparant le risque des sujets DT1 âgés de plus de 35 ans, 68,2% étaient considérés comme à THtRCV selon ESC/EAS, versus seulement 12% selon ST1RE. Autre enseignement de cet outil ST1RE: de tous les sujets DT1 considérés à THtRCV par l'ESC/EAS, parce qu'ils avaient plus de 20 ans de durée de diabète mais pas d'autres FRCV, aucun n'était à THtRCV selon ST1RE. En fait, la grande majorité de ceux-ci (70%) était considérée à risque CV modéré. En revanche, on note une concordance un peu meilleure dans la stratification du risque CV, quand on s'intéresse à la population âgée de 50 ans ou plus (78% sont classés comme à THtRCV par l'ESC/EAS, tandis que 27,6% le sont par le ST1RE). Cependant, dans notre cohorte, si l'on s'intéresse uniquement aux sujets au-delà de 50 ans traités par une statine, 11% seulement atteignent la cible recommandée par l'ESC/EAS, donc sans différence notable avec ce qui est observé en dessous de 50 ans.

Un élément important qui ressort dans la comparaison des critères entre ESC/EAS et AHA ou ST1RE est l'absence de consensus dans l'évaluation du risque CV des patients avec au moins 20 ans de durée de diabète sans autre FRCV. Si l'ESC/EAS les considère comme à THtRCV sur la seule base de ce critère (durée de diabète \geq 20 ans), ce n'est pas le cas de l'AHA ni de ST1RE. La meilleure concordance des résultats ESC/EAS et ST1RE après 50 ans est liée à l'apparition d'autres FRCV avec l'âge.

Enfin, les dernières recommandations de l'American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE-ACE) classent les sujets DT1 avec une durée de diabète de plus de 15 ans comme étant à haut risque CV et donnent pour objectif à atteindre une concentration LDL-C $<$ 2,6 mmol/l ($<$ 100 mg/dl), soit une valeur nettement moins stricte que celle recommandée par l'ESC/EAS.⁹ Si l'on applique cette recommandation à notre cohorte, 67% des patients traités par une statine atteignent alors la cible. Ces résultats semblent encourageants en regard de ceux d'une étude publiée récemment chez des sujets DT1 et dans laquelle seuls 27% des participants atteignaient la cible LDL-C $<$ 2,6 mmol/l ($<$ 100 mg/dl).¹⁰

En résumé, l'absence d'uniformité des recommandations lipidologiques chez les patients DT1 peut certainement contribuer à semer le doute dans l'esprit des praticiens et amener à une prise en charge a priori inadaptée des dyslipidémies.

Questionnement quant au risque cardiovasculaire des patients DT1 de longue durée

L'ESC justifie le positionnement du DT1 comme une maladie qui accroît le RCV sur la base de données factuelles.¹¹⁻¹⁵ Le risque de complications CV est d'autant plus important que le DT1 est diagnostiqué jeune. Si ce dernier l'est avant l'âge de 10 ans, la survenue d'un événement CV est trente fois plus élevée que dans la population contrôle. Les recommandations de l'ESC reposent aussi sur la méta-analyse «The Emerging

Risk Factor Collaboration» qui observe, tout type de diabète confondu, un risque doublé de problèmes vasculaires, faisant du diabète en lui-même un FRCV à part entière.¹²

MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES SUJETS DIABÉTIQUES DE TYPE 1

Une dyslipidémie (LDL-C élevé) peut s'observer chez certains patients avec un DT1 mal équilibré,¹⁶ mais ne peut expliquer le surrisque CV constaté chez l'ensemble de ces patients. D'autres mécanismes sont évoqués, en particulier des anomalies «qualitatives» des lipoprotéines qui les rendent potentiellement plus athérogènes:¹⁷ VLDL (Very Low-Density Lipoproteins) avec augmentation du rapport cholestérol/triglycérides qui réduiraient leur stabilité et leur fluidité, LDL petites et denses, enrichies en triglycérides, leur conférant un pouvoir plus athérogène, particules HDL (High-Density Lipoproteins) avec modification de composition qui pourraient les rendre moins protectrices.¹⁸ Les LDL petites et denses sont présentes même chez des patients DT1 avec un bon contrôle glycémique, mais plus le contrôle glycémique est mauvais, plus leur concentration est importante. Concernant les particules HDL, leur fonction vasodilatatrice serait altérée. La glycation des différentes lipoprotéines occupe, très probablement, un rôle important au sein de ces différentes anomalies.¹⁹ D'autres phénomènes impliquant des anomalies dans la production de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales, des modifications de surfaces des plaquettes ou encore la production d'autoanticorps dirigés contre les cellules myocardiques ont aussi été rapportés.²⁰

CONCLUSION

Notre travail met en lumière la discordance qui existe actuellement entre les dernières recommandations proposées par l'ESC/EAS dans le cadre de la prise en charge du profil lipidique des patients DT1 et ce qui est appliqué dans la pratique clinique. D'après ces recommandations, tous les sujets DT1 avec au moins 20 ans d'évolution de l'affection sont à considérer comme à THtRCV et devraient être traités par une statine puissante pour atteindre la cible stricte de LDL-C $<$ 1,4 mmol/l ($<$ 55 mg/dl). Dans notre centre, seuls 11% des patients traités par statines atteignent cette cible de LDL-C recommandée par l'ESC/EAS. Ces résultats reflètent probablement le doute présent dans la communauté médicale et scientifique, d'autant que des recommandations établies par d'autres sociétés scientifiques ne préconisent pas la même rigueur de prise en charge.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les diabétiques de type 1 (DT1) d'une durée de diabète d'au moins 20 ans sont considérés comme étant à très haut risque cardiovasculaire selon les dernières recommandations de l'ESC/EAS
- Seule une faible minorité des patients DT1 d'une durée de diabète d'au moins 20 ans, pris en charge au CHU de Liège, atteignent les objectifs de valeur LDL-C (low-density lipoproteins) fixés par l'ESC/EAS
- Il existe une non-ubiquité entre les recommandations des différentes sociétés savantes quant à la prise en charge des patients DT1 de longue durée
- Les recommandations de l'ESC/EAS ne prennent pas en compte la présence ou non d'un bon contrôle glycémique, imposant donc à des jeunes DT1 de longue durée un traitement par statines de haute intensité, même s'ils sont bien équilibrés et sans autre facteur de risque cardiovasculaire

1 Scheen AJ, Paquot N. Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardio-rénal : ADA-EASD versus ESC. *Rev Med Suisse* 2020;16:1478-82.
 2 **Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
 3 *Devroey D, Radermecker RP, Van der Schueren BJ, et al. Prevalence of Persistent Lipid Abnormalities in Statin-Treated Patients: Belgian Results of the Dyslipidaemia International Study (DYSIS). *Int J Clin Pract* 2014;68:180-7.
 4 Hermans MP, Gevaert S, Descamps O, et al. Frequency and

Predictors of Cholesterol Target Attainment in Patients with Stable Coronary Heart Disease in Belgium: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Acta Clin Belg* 2019;74:399-404.
 5 *Radermecker RP, Scheen AJ. Comment optimiser le traitement hypolipidémiant : ne pas oublier la problématique du défaut d'observance. *Rev Med Liège* 2010;65:311-7.
 6 *Singh M, McEvoy JW, Khan SU, et al. Comparison of Transatlantic Approaches to Lipid Management: The AHA/ACC/Multisociety Guidelines Vs The ESC/EAS Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2020;95:998-1014.
 7 **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/

ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:1083-143.
 8 *Tecca N, Masulli M, Lupoli R, et al. Evaluation of Cardiovascular Risk in Adults with Type 1 Diabetes: Poor Concordance Between the 2019 ESC Risk Classification and 10-Year Cardiovascular Risk Prediction According to the Steno Type 1 Risk Engine. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:166.
 9 *Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017;23:1-81.
 10 Amor AJ, Ortega E, Giménez M, et al. Prevalence and Factors Associated with Statin Use in High-Risk Patients with Type 1 Diabetes From a Specialized Diabetes Unit, Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.) 2019;66:512-9.
 11 *Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:1900-12.
 12 Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
 13 Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF,

et al. Cause-Specific Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort with Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2010;59:3216-22.
 14 Weis U, Turner B, Gibney J, et al. Long-Term Predictors of Coronary Artery Disease and Mortality in Type 1 Diabetes. *QJM* 2001;94:623-30.
 15 Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, et al. Development of a Coronary Heart Disease Risk Prediction Model for Type 1 Diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:314-21.
 16 Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, et al. Association of Glycaemia with Lipids in Adults with Type 1 Diabetes: Modification by Dyslipidaemia Medication. *Diabetologia* 2010;53:2518-25.
 17 *Vergès B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: a Masked Danger. *Trends Endocrinol Metab* 2020;31:422-34.
 18 Perségol L, Foissac M, Lagrost L, et al. HDL Particles from Type 1 Diabetic Patients Are Unable to Reverse the Inhibitory Effect of Oxidised LDL on Endothelium-Dependent Vasorelaxation. *Diabetologia* 2007;50:2384-7.
 19 Renard C, Fredenrich A, Van Obberghen E. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition* 2004;8:131-6.
 20 Sousa GR, Poher D, Galderisi A, et al. Glycemic Control, Cardiac Autoimmunity, and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:730-43.

* à lire
 ** à lire absolument