

## ■ Prévention de l'attaque cérébrale chez le diabétique

P. Amarenco\*

Les exposés précédents montrent que le diabétique, particulièrement le diabétique de type 2, a un risque de premier événement vasculaire très élevé, au moins autant qu'un coronarien, qui a, lui, déjà eu un événement vasculaire (1). La prévention primaire chez lui doit donc être aussi intense que la prévention secondaire chez le coronarien ou chez le patient qui a déjà eu une attaque cérébrale.

### BAISSER AU MIEUX LA GLYCÉMIE ?

Intuitivement, on pensait qu'un traitement intensif du diabète, en normalisant le plus possible la glycémie, serait suivi d'une diminution des événements coronaires et cérébrovasculaires. En pratique, l'étude UKPDS-33 a montré que le traitement intensif de la glycémie, comparativement à une prise en charge de la glycémie plus conventionnelle, diminue bien les complications microvasculaires du diabète (rétinopathie requérant une photocoagulation, hémorragies vitranne, insuffisance rénale mortelle ou non), mais pas significativement ses complications macrovasculaires, maladie coronaire (14,7 % dans le groupe intensif versus 17,4 % dans le groupe contrôle ;  $p = 0,052$ ) ou attaque cérébrale (5,6 % versus 5 %) (2). Dans cette étude, l'ajout de la metformine permettait de réduire significativement la mortalité toutes causes et l'infarctus du myocarde, mais pas les AVC (RRR 0,59 [0,29-1,18]) (3). Ainsi, une grande étude, ORIGIN, est actuellement en cours, qui déterminera si un traitement intensif de la glycémie (objectif < 1 g/l) est plus efficace qu'une prise en charge conventionnelle (le chiffre 7).

### BAISSER LA PRESSION ARTÉRIELLE

Baisser la pression artérielle est efficace sur la prévention des complications cardiovasculaires

du diabète, en particulier sur l'incidence des AVC (4, 5). L'étude UKPDS-38 a montré qu'un traitement intensif de la pression artérielle était associé à une réduction du risque de 44 % supplémentaires (11-65 % ;  $p = 0,013$ ) (6). En prévention secondaire, dans l'étude PROGRESS, les diabétiques avaient une réduction de risque (0,67 [0,46-0,98]) équivalente à celle des non-diabétiques (0,72 [0,62-0,85]) (7). Une méta-analyse montre que, quel que soit l'agent anti-hypertenseur utilisé, dès lors que la pression artérielle est abaissée chez le diabétique, le risque diminue (8).

### BAISSER LE LDL-CHOLESTÉROL

L'étude HPS est la première à montrer une réduction de risque de 25 % (15 à 34 % ;  $p < 0,0001$ ) des AVC chez les patients diabétiques lorsqu'ils sont traités par 20 à 40 mg de simvastatine (9). Cette réduction du risque d'AVC chez le diabétique est de même amplitude que celle observée chez le non-diabétique. Les études CARE et LIPID avaient aussi montré, avec la pravastatine, une tendance à une réduction du risque d'AVC chez les diabétiques, mais elles n'avaient pas la puissance nécessaire pour atteindre la significativité. Dans les prochains mois, on devrait disposer des résultats de l'étude CARDS, dont on sait déjà qu'elle a été arrêtée du fait d'une efficacité importante de l'atorvastatine 10 mg/j sur la réduction du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC.

### BLOQUER LES PLAQUETTES ?

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration montre, chez les diabétiques, une réduction de risque sous antiplaquettaires non significative de 7 % ( $\pm 8$ ), toutefois cohérente avec une réduction de 22 % observée au total (10).

Beaucoup d'essais thérapeutiques incluent désormais des diabétiques, sujets à très haut risque vasculaire, et nous aurons bientôt, dans MATCH (clopidogrel plus aspirine versus clopidogrel après un infarctus cérébral ou un AIT) et

\* Centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, hôpital Bichat, Paris.

CHARISMA (clopidogrel plus aspirine versus aspirine chez des patients à risque vasculaire), des informations supplémentaires dans cette population.

### ET AGIR SUR TOUT EN MÊME TEMPS ?

L'étude STENO-2 démontre l'efficacité de cette stratégie comparativement à une prise en charge "conventionnelle" du diabétique :

- un traitement intensif avec, pour objectif tensionnel, < 135/85 mmHg de 2000 à 2001, puis < 130/80 mmHg de 2001 à 2003 ;
- une hémoglobine glycosylée < 6,5 % ;
- un cholestérol total < 1,75 g/l ;
- des triglycérides < 1,5 g/l ;
- un traitement systématique par un inhibiteur de l'ACE (ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine 2), quel que soit le niveau de pression artérielle ;
- un traitement par aspirine, y compris en prévention primaire (11).

En outre, les patients du bras intensif devaient diminuer de 30 % leur consommation calorique et de 10 % leur consommation de graisses saturées par jour. Ils devaient pratiquer un exercice physique modéré durant trente minutes trois à cinq fois par semaine. Enfin, les patients fumeurs (et leurs épouses) devaient participer à des cours intensifs destinés à l'arrêt du tabac.

Dans chaque bras, il y avait 80 patients. Les patients qui avaient un traitement intensif avaient une réduction du risque de :

- maladie cardiovasculaire de 53 % (27 à 76 % ;  $p = 0,007$ ), incluant les AVC ;
- néphropathie de 61 % (13 à 83 % ) ;
- rétinopathie de 58 % (14 à 79 % ) ;
- neuropathie dysautonomique de 63 % (21 à 82 %).

En revanche, il n'y a pas eu de réduction du risque de neuropathie périphérique (1,09 [0,54-2,22] ;  $p = 0,66$ ).

**Tableau 1.** Recommandations de l'American Diabetes Association : objectifs de traitement des facteurs de risque chez le diabétique de type 2 (12).

- Pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg
- LDL-cholestérol inférieure à 1 g/l (2,6 mmol/l)
- Triglycérides inférieurs à 1,5 g/l (1,7 mmol/l)
- HDL-cholestérol supérieur à 0,4 g/l (1,1 mmol/l)
- Hémoglobine glycosylée inférieure à 7 %

### RÉFÉRENCES

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 229-34.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854-65.
4. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996 ; 276 : 1886-92.
5. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH et al. Effect of calcium-channel blockhaus in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 199 ; 340 : 677-84.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br Med J* 1998 ; 317 : 703-13.
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-41.
8. Pahor M, Psaty BM, Alserman MH et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 888-92.
9. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 2005-16.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002 ; 324 : 71-86.
11. Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-93.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 ; 26 (Suppl. 1) : S33-S50.