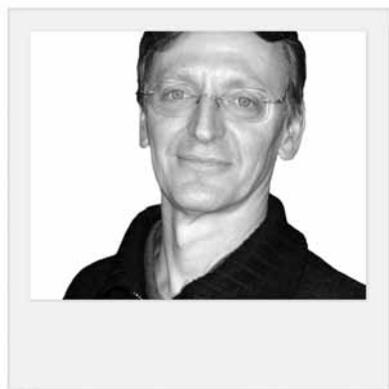


# Diabète de type 2 : quelles certitudes ?

## 2<sup>e</sup> partie : les stratégies non ciblées sur la glycémie

Plusieurs stratégies complémentaires à l'abaissement de la glycémie ont été promues afin de diminuer le risque cardiovasculaire associé au diabète. Peu se sont avérées bénéfiques.

Cet article est consacré au report des données d'évaluation des fibrates, de la vitamine E, de l'aspirine en prévention primaire et de la baisse de la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg.



→ F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

### L'utilisation des fibrates

La dyslipidémie des diabétiques, faite d'un taux plasmatique peu élevé de LDL-cholestérol, d'une élévation de la triglycéridémie et d'une diminution du taux plasmatique de HDL-cholestérol, incite à proposer un fibrate pour diminuer le risque cardiovasculaire de ces patients. Cependant, dans l'essai thérapeutique contrôlé FIELD ayant évalué cette stratégie chez près de 10 000 diabétiques de type 2, il n'a été mis en évidence aucun bénéfice clinique global du traitement. Inversement, dans les essais thérapeutiques contrôlés CARDS et HPS, il a été mis en évidence un bénéfice ample et précoce d'un traitement par une statine. Les caractéristiques lipidiques des patients inclus dans l'étude CARDS étaient similaires à celles des patients inclus dans l'étude FIELD.

Des méta-analyses évaluant les effets des statines chez les diabétiques ont confirmé que le bénéfice clinique cardiovasculaire de cette classe thérapeutique est le même que les patients soient diabétiques ou non, que le HDL soit bas ou non, que les triglycérides soient élevés ou non.

Ces données ont conduit à faire des statines une stratégie prioritaire pour réduire le risque cardiovasculaire des diabétiques.

Les fibrates sont un traitement de seconde intention, uniquement si les statines sont mal tolérées. L'étude ACCORD lipids, parue en 2010, a par ailleurs montré que l'association d'une statine et d'un fibrate n'apporte aucun bénéfice clinique. Enfin, il existe une hypothèse selon laquelle les fibrates pourraient apporter un bénéfice chez des patients dont le taux plasmatique de HDL-cholestérol est bas et la triglycéridémie élevée, mais elle n'est pas démontrée et ne peut servir de support à l'utilisation des fibrates.

### L'utilisation de la vitamine E

La dyslipidémie du diabétique est aussi caractérisée par des LDL petites et denses, oxydées et très athérogènes. Il a donc été envisagé que l'utilisation d'antioxydants, et notamment de vitamine E, permettrait de réduire le risque cardiovasculaire des diabétiques.

Cette stratégie thérapeutique a été évaluée dans plusieurs essais thérapeutiques. La méta-analyse de ces essais a été publiée en 2004. Ce travail a regroupé les données de 19 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 135 967 patients ayant permis d'évaluer des posologies de vitamine E allant de 16,5 à 2 000 unités par jour. Cette étude a montré qu'à faible posologie la vitamine E n'apporte aucun bénéfice clinique. Plus encore, à posologie élevée, la vitamine E augmente la mortalité totale (39 décès tous les 10 000 patients traités pour les posologies supérieures à 400 U/j).

La vitamine E n'a donc pas d'indication validée dans la prévention des événements cardiovasculaires, y compris chez les diabétiques.

### L'utilisation de l'aspirine

A partir d'analyses en sous-groupes de certains essais (comme l'étude HOT) et d'un modèle théorique assimilant le risque cardiovasculaire des diabétiques à celui des patients en prévention cardiovasculaire secondaire, il a été proposé que l'aspirine soit prescrite en prévention primaire aux diabétiques ayant un niveau de risque cardiovasculaire élevé, et ce tant en France qu'aux Etats-Unis.

Cependant, plusieurs articles parus entre 2008 et 2010 ont critiqué ces diverses recommandations et plusieurs essais thérapeutiques et méta-analyses parus ces mêmes années les ont remises en question. Ainsi, les études parues de 2008 à 2010 n'ont pas montré de bénéfice de l'aspirine chez les diabétiques en prévention primaire, voire chez les diabétiques ayant une artérite des membres inférieurs :

– l'étude JPAD ayant inclus 2 539 diabétiques en prévention primaire n'a

pas mis en évidence de réduction du risque d'événements cardiovasculaires sous aspirine ( $p = 0,16$ ) au terme de 4,4 ans de suivi moyen,

– l'étude POPAPAD ayant inclus 1 270 diabétiques ayant une artérite asymptomatique n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'aspirine ( $p = 0,98$ ) au terme d'un suivi moyen de 6,7 ans,

– dans une méta-analyse parue dans le *Lancet* en 2009, l'effet de l'aspirine sur les événements ischémiques, dans les sous-groupes des diabétiques de l'ensemble des 6 études de référence, n'est pas significatif (370 événements colligés ; risque relatif : 0,88 ; IC 95 % : 0,67-1,15).

Ainsi, il n'y a pas de preuve solide que l'aspirine apporte un bénéfice clinique net dans les situations dites de risque cardiovasculaire élevé, incluses dans le concept de continuum, et cela est valable en prévention primaire chez le diabétique, même s'il a une artérite.

Par ailleurs, toutes ces études n'ont pas permis d'apprécier le risque hémorragique induit par l'aspirine chez les diabétiques, et ne permettent pas d'apprécier la balance bénéfice-risque dans cette situation clinique.

Enfin, l'aspirine, en France, n'a pas d'indication donnant droit à remboursement en prévention primaire, y compris chez le diabétique.

### La diminution de la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg

Depuis plus de 10 ans, la plupart des recommandations pour la prise en charge du diabète et/ou de l'hypertension artérielle se sont accordées pour préconiser un abaissement de la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg chez les diabétiques.

La preuve du bénéfice et de l'absence

de risque d'une telle stratégie n'était et n'est toujours pas disponible. C'est ainsi qu'en 2009 la Société européenne d'hypertension a actualisé ses recommandations de 2007 pour les rendre plus compatibles avec l'état de la science. Dans son actualisation, il est précisé que :

– la recommandation de 2007 de chercher à obtenir une PAS plus basse ( $< 130$  mmHg) chez les diabétiques... peut sembler sage, mais n'est pas soutenue de manière convaincante par des preuves cliniques. Dans des essais non randomisés conduits chez des diabétiques, l'abaissement de la PAS en dessous de 130 mmHg s'est accompagnée de réels bénéfices, mais les essais dans lesquels la PAS a été abaissée en dessous de 130 mmHg chez des patients avec antécédents cardiovasculaires ont fourni des résultats contradictoires,

– sur la base des données actuelles, il paraît prudent de recommander d'abaisser la PAS et la PAD à des valeurs comprises entre 130-139 et 80-85 mmHg et si possible proches des valeurs les plus basses de cet intervalle, chez tous les patients hypertendus. Une preuve plus formelle est cependant souhaitable, issue d'essais randomisés spécifiques.

Ainsi, en 2010, il y a un retour en arrière sur la cible tensionnelle à proposer aux diabétiques : celle-ci n'est plus inférieure à 130/80 mmHg, faute de preuve d'un bénéfice qui serait supérieur au risque.