



«The lower, the better» : pas d'accord sur le rapport bénéfices/risques après «ACCORD»

Editorial

A. J. Scheen

L'athérosclérose est toujours responsable d'une morbi-mortalité considérable dans nos pays. Parmi les facteurs de risque cardio-métabolique, citons l'hyperglycémie, la dyslipidémie (classiquement, l'augmentation du taux de cholestérol LDL) et l'élévation de la pression artérielle. Le patient diabétique de type 2 est souvent caractérisé par le cumul de ces trois facteurs de risque, avec, en plus, une dyslipidémie athérogène typique (triade comprenant une hypertriglycéridémie, un abaissement du cholestérol HDL et une augmentation de la proportion de particules LDL petites et denses).

Pour ces facteurs de risque cardiovasculaire, la relation entre le risque d'accidents coronariens et l'importance de l'anomalie considérée (en l'oc-

currence, cholestérol LDL, pression artérielle systolique et glycémie) est une relation continue, sans qu'il soit possible de discriminer un seuil précis au-delà duquel le risque augmente de façon nette. En ce qui concerne la cholestérolémie, le concept «the lower,

«... En ce qui concerne la cholestérolémie, le concept "the lower, the better" s'est vérifié ...»

the better» s'est vérifié, aussi bien dans les études épidémiologiques que dans des essais d'intervention. Ainsi, plus le taux de cholestérol LDL est bas, plus le pronostic est favorable, que ce soit en prévention primaire chez le sujet à risque (notamment chez le patient diabétique de type 2) et, surtout, en prévention secondaire chez les individus ayant déjà présenté une complication de l'athérosclérose. Même si certains n'ont pas manqué de soulever le spectre de manifestations indésirables liées à un abaissement trop marqué de la cholestérolémie sous statine (dont un risque de cancer), cette hypothèse n'a pu être vérifiée. Le taux de cholestérol LDL peut être abaissé jusqu'à une valeur de 50 mg/dl (1,3 mmol/l) (par ailleurs proche de celle observée à la naissance) sans répercussion néfaste et un taux de LDL équivalent à celui de HDL est vraisemblablement idéal en termes de pronostic coronarien.

Les données sont moins évidentes en ce qui concerne l'abaissement de la pression artérielle et de la glycémie. Pour la pression artérielle, une courbe en «J» a été décrite, il y a longtemps déjà, dans la population générale, plaidant pour une augmentation du risque coronarien lorsque la pression artérielle devient trop basse. Pourtant, depuis l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment), il est recommandé de viser un contrôle plus strict de la pression artérielle chez le patient diabétique de type 2 que chez le sujet non diabétique. Pour la glycémie, aucun des essais interventionnels, par ailleurs peu nombreux, n'avait pour objectif de tester la valeur cible idéale d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Enfin, il existe peu d'études relatives au traitement de la dyslipidémie athérogène chez le patient diabétique de type 2, au-delà du contrôle du cholestérol LDL, et l'étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes) avec le fénofibrate n'a pas apporté le bénéfice coronarien escompté. La vaste étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), avec ses trois bras «glucose», «pression artérielle» et «lipides», avait pour

Articles publiés
sous la direction du professeur



André J. Scheen

Professeur de médecine
et de pharmacologie clinique
Université de Liège
Chef de service
Service de diabétologie, nutrition
et maladies métaboliques
et Unité de Pharmacologie clinique
CHU Sart-Tilman, Liège



objectif d'apporter des réponses à ces questions restées en suspens, de façon à guider le clinicien dans ses objectifs et donc aussi ses choix thérapeutiques.

Les résultats de l'intensification thérapeutique se sont révélés décevants ainsi que nous l'avons discuté l'année passée.¹ Le contrôle glycémique rigoureux, avec pour objectif un taux d'HbA1c inférieur à 6,0%, n'a pas permis d'améliorer le pronostic cardiovasculaire par rapport à un objectif standard (HbA1c: 7-7,9%).

■
■
■ ■
■ ■
■
■
■
■

«... les résultats de l'étude ACCORD ne confirment pas le concept "the lower, the better" ...»

Au contraire, le bras intensif a été interrompu prématurément en raison d'une surmortalité cardiovasculaire, objectivée à la fin des 3,7 années de traitement et récemment confirmée au terme des cinq années du suivi initialement programmées (et ce, en dépit d'une réduction

significative de l'incidence des infarctus du myocarde). Cette surmortalité a été attribuée à des hypoglycémies sévères dans une population à risque avec une durée du diabète relativement longue, mais le débat reste ouvert au vu des publications récentes. En fait, il semble que les sujets les plus à risque soient ceux qui sont restés mal contrôlés malgré le traitement intensif. L'intensification du contrôle de la pression artérielle, avec pour objectif une pression systolique inférieure à 120 mmHg, n'a pas permis de réduire l'incidence des événements cardiovasculaires par rapport au groupe témoin où l'objectif était une valeur inférieure à 140 mmHg. Or, en pratique, on connaît toute la difficulté d'obtenir pareil contrôle strict de la pression artérielle systolique chez le patient diabétique de type 2, généralement en surpoids ou obèse, caractérisé par une certaine rigidité artérielle. Enfin, sur le plan lipidique, l'adjonction de fénofibrate à la simvastatine n'a pas permis d'améliorer significativement le pronostic cardiovasculaire, sauf dans le sous-groupe limité associant hypertriglycéridémie et taux de HDL abaissé. Cette combinaison médicamenteuse s'est, par ailleurs, révélée bien tolérée et, de façon inattendue, a amélioré la microangiopathie, en particulier la rétinopathie diabétique (ACCORD-Eye).

Ainsi, les résultats de l'étude ACCORD ne confirment pas le concept «the lower, the better», mais plutôt le vieil adage «le mieux est l'ennemi du bien», en tout cas pour ce qui concerne le contrôle de la glycémie et peut-être de la pression artérielle. Il ne faudrait cependant pas que le message perçu par les cliniciens aboutisse à un laxisme de mauvais aloi. Rappelons, en effet, que la majorité des patients des groupes témoins d'ACCORD étaient déjà bien pris en charge, avec des valeurs cibles généralement inférieures à celles rencontrées dans la vie réelle. Il n'est, dès lors, pas étonnant qu'une intensification du contrôle n'ait pas apporté de bénéfices spectaculaires et ait même pu exposer certains patients à un risque accru de complications. Plutôt que recommander un contrôle strict de tous les facteurs de risque chez tous les diabétiques, la clé du succès serait plutôt d'individualiser les objectifs en fonction des caractéristiques propres de chaque patient. Le risque potentiel occasionné par une intensification du contrôle doit être mis en balance avec le risque, souvent réel, de laisser le patient insuffisamment contrôlé. Cette approche intégrative subtile (médecine personnalisée), difficile à transcrire fidèlement dans des recommandations figées, déterminera finalement le rapport bénéfices/risques de l'intervention thérapeutique et, *in fine*, son utilité clinique et son rendement pharmaco-économique. ■

Bibliographie

1 Scheen AJ, Paquot N. Approche multirisque du patient diabétique de type 2: désaccord sur les valeurs cibles suite à l'étude ACCORD. Rev Med Suisse 2010;6:1582-7.