

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET MORBI- MORTALITÉ CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes

R.P. RADERMECKER (1), J.C. PHILIPS (1), B. JANDRAIN (2), N. PAQUOT (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est associé à un risque important de complications, notamment macrovasculaires. L'effet de l'amélioration du contrôle glycémique sur les accidents coronariens et cérébro-vasculaires dans cette population est mal connu. Par ailleurs, le niveau d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à atteindre pour minimiser le risque de complications diabétiques reste controversé. Nous rapportons les résultats de 3 études récentes (ACCORD, ADVANCE, VA-Diabetes) ayant évalué l'impact d'un traitement antihyperglycémiant intensif sur la problématique cardio-vasculaire. Aucune de ces études n'a pu démontrer une réduction significative des événements cardio-vasculaires dans le groupe intensif par comparaison au groupe standard. Au contraire, dans l'étude ACCORD où l'objectif était le plus ambitieux ($HbA_{1c} < 6\%$), la mortalité globale et cardio-vasculaire a été supérieure dans le groupe intensif. Par contre, dans l'étude ADVANCE, la mortalité et l'incidence des événements cardio-vasculaires n'ont pas été différentes entre les deux groupes, alors que le risque de complications microangiopathiques, en particulier la néphropathie, a été significativement diminué avec le traitement intensif ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$, avec comme traitement de base le gliclazide à libération modifiée). Quant à l'étude VA-Diabetes, elle suggère que l'effet du meilleur contrôle glycémique sur les complications cardio-vasculaires diminue avec la durée du diabète et que le risque d'accidents cardio-vasculaires augmente avec la propension aux hypoglycémies sévères. Dans les 3 études, le risque hypoglycémique s'est avéré accru dans le groupe intensif, ce qui pourrait contribuer à réduire l'impact positif d'un meilleur contrôle sur les complications cardio-vasculaires. La meilleure façon de protéger le patient diabétique de type 2 est de contrôler au mieux l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire.

MOTS-CLÉS : Coronaropathie - Diabète de type 2 - Gliclazide - HbA_{1c} - Mortalité - Néphropathie

INTRODUCTION

Le patient diabétique de type 2 est exposé à un risque important de complications cardio-vasculaires en raison de la présence de multiples facteurs de risque associés (1, 2). Divers travaux, dont l'étude STENO-2 (3), ont insisté sur l'importance d'une prise en charge globale pour améliorer le pronostic cardio-vasculaire, en particulier coronarien, dans cette population

BLOOD GLUCOSE CONTROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. RESULTS OF ACCORD, ADVANCE AND VA-DIABETES TRIALS

SUMMARY : Type 2 diabetes is associated with a high risk of complications, essentially macrovascular events. Surprisingly, the effect of improved glucose control on coronary and cerebrovascular complications in this population remains questionable. Furthermore, the target level of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) to minimise the risk of diabetic complications is controversial. We report the results of three recent randomised control trials (ACCORD, ADVANCE, Veterans Affairs Diabetes), which assessed the impact on cardiovascular events of intensive glucose-lowering therapy. None of these studies was able to demonstrate a significant reduction of cardiovascular events in the intensive group as compared to the standard group. On the contrary, in ACCORD, the study with the most ambitious goal ($HbA_{1c} < 6\%$), the overall and cardiovascular mortality was greater in the intensive group. In contrast, in the ADVANCE trial, the mortality and the incidence of cardiovascular events were not statistically different between the two treatment groups, whereas the risk of microangiopathic complications, especially nephropathy, was significantly decreased in the intensive group ($HbA_{1c} \leq 6.5\%$, with modified release gliclazide as main treatment). Finally, VA-Diabetes showed that the effect of better glucose control on cardiovascular complications disappeared with duration of the disease and that the risk of cardiovascular events increased in patients with severe hypoglycaemic episodes. In the three studies, the hypoglycaemic risk was indeed increased in the intensive group, which may contribute to reduce the positive impact of better glucose control on cardiovascular complications. The best way to protect type 2 diabetic patients against coronary and cerebrovascular disease is to target all cardiovascular risk factors.

KEYWORDS : Type 2 diabetes - Gliclazide - HbA_{1c} - Nephropathy - Coronary artery disease

à haut risque et les résultats favorables ont été confirmés récemment par un suivi à plus long terme de la population de cet essai (4). Dans cette étude, le rôle spécifique de l'intensification du contrôle glycémique ne peut cependant pas être quantifié précisément par rapport aux effets d'un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle, de la correction des troubles lipidiques ou de la prescription de médicaments anti-agrégants plaquettaires, par exemple. Par ailleurs, cette étude a montré toutes les difficultés à atteindre le niveau d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 6,5% recommandé par plusieurs associations (5) puisque à peine 15% des patients diabétiques de

(1) Chef de Clinique (2) Consultant (3) Professeur de clinique, Chef de Service Associé (4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

type 2 inclus dans le groupe intensif ont atteint cet objectif (3).

Le rôle de l'hyperglycémie dans le risque cardio-vasculaire du patient diabétique a été démontré dans de nombreuses études épidémiologiques reprises dans une méta-analyse publiée en 2004 (6). Le risque cardio-vasculaire est accru de 18% (intervalle de confiance à 95% ou IC 95% : 10-26%) pour chaque augmentation de 1% du taux d'HbA_{1c}. Cette valeur est retrouvée dans l'analyse épidémiologique de la célèbre étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study») dans laquelle toute diminution de 1% du taux d'HbA_{1c} est associée à un risque d'infarctus du myocarde diminué de 14% et à un risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) réduit de 12% (7). Pourtant, les études d'intervention sont moins démonstratives à cet égard et ne permettent pas de tirer des conclusions fermes (8). Ainsi, dans l'étude UKPDS réalisée dans une population de nouveaux patients diabétiques de type 2, la différence de 14% dans les accidents coronariens entre le groupe intensif (HbA_{1c} 7,0%) et le groupe conventionnel (HbA_{1c} 7,9%) n'atteignait pas le seuil de la signification statistique ($p = 0,052$) (9). Ce résultat, quelque peu décevant, contrastait avec la nette diminution du risque de complications micro-angiopathiques (rétinopathie, néphropathie) apportée par l'amélioration du contrôle glycémique et avec la réduction très significative de l'incidence des complications cardio-vasculaires associée à un meilleur contrôle de la pression artérielle dans la même population (10).

La valeur cible d'HbA_{1c} à atteindre pour diminuer, avec le meilleur rapport efficacité/sécurité, les complications liées au diabète, qu'elles soient microangiopathiques ou macroangiopathiques, ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus dans le milieu diabétologique. Ainsi, alors que plusieurs associations recommandent d'abaisser l'HbA_{1c} en dessous de 6,5% (5), l'American Diabetes Association (ADA) prône plutôt d'atteindre un niveau en dessous de 7% (11). De nouvelles études sont donc indispensables pour mieux étayer le niveau d'HbA_{1c} à recommander en pratique clinique.

Le congrès de l'ADA, qui s'est tenu à San Francisco en juin 2008, a été dominé par la présentation de trois grands essais ayant évalué l'effet d'un meilleur contrôle glycémique sur les complications diabétiques, en particulier les événements coronaires et cérébro-vasculaires : l'étude ACCORD («Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes»), l'étude ADVANCE («Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation») et l'étude VA-Diabetes («Veterans Affairs Diabe-

tes Trial»). Les deux premières études ont été publiées simultanément dans le numéro du New England Journal of Medicine du 12 juin 2008 (12, 13) et accompagnées de deux éditoriaux (14, 15), ce qui témoigne de l'immense intérêt pour cette problématique. Le but de cet article est de résumer brièvement les résultats principaux de ces trois essais cliniques contrôlés et de discuter les implications pratiques qui en découlent pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2 à risque cardio-vasculaire.

ETUDE ACCORD

Dans l'essai clinique ACCORD, réalisé dans 77 centres d'Amérique du Nord, 10.251 patients diabétiques de type 2 avec une maladie cardio-vasculaire établie ou avec au moins deux autres facteurs de risque cardio-vasculaire, par ailleurs imparfaitement équilibrés (HbA_{1c} > 7,5%; taux médian : 8,1%) ont été randomisés dans deux groupes : l'un a reçu un traitement standard visant un taux d'HbA_{1c} entre 7,0 et 7,9%, l'autre un traitement plus intensif visant un taux d'HbA_{1c} inférieur à 6,0% (12). Cette étude comporte également un volet testant l'amélioration du traitement antihypertenseur et un autre évaluant l'intensification du traitement hypolipidémiant (ajout ou non de fénofibrate à une statine), mais ces bras de l'étude se poursuivent et les résultats ne sont pas encore connus (16). Par ailleurs, les effets de l'amélioration du contrôle glycémique sur les complications de microangiopathie n'ont pas encore été évalués et seuls les effets cardio-vasculaires sont disponibles actuellement.

Les principales caractéristiques des deux groupes de l'étude «contrôle glycémique» sont résumées dans le tableau I. Comme il s'agissait d'une étude essentiellement américaine, beaucoup de patients étaient traités par glitazones, y compris ceux chez lesquels une insulinothérapie a dû être introduite pour améliorer suffisamment le contrôle glycémique. L'intensification du traitement était laissée à l'appréciation du clinicien. Les deux groupes se sont différenciés très rapidement en termes d'HbA_{1c} avec, dès après 4 mois, une baisse de 8,1 à 6,7% dans le groupe intensif, comparée à une diminution de 8,1 à 7,5% dans le groupe standard. Par la suite, les taux d'HbA_{1c} sont restés relativement stables dans les deux groupes (valeur médianes de 6,4 *versus* 7,5%, respectivement; $p < 0,001$). Cette différence a pu être obtenue grâce à des visites médicales plus fréquentes, le recours à l'auto-surveillance glycémique et une intensification des divers traitements anti-hyperglycémiant (Tableau I). Par contre, l'utilisation des autres

TABLEAU I. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 INCLUS DANS LES ÉTUDES ACCORD, ADVANCE ET VA-DIABETES

	ACCORD (n = 10.251)	ADVANCE (n = 11.140)	VA-Diabetes (n = 1.791)
Sexe ratio (% hommes)	62	58	97
Age (années)	62	66	60
Durée diabète (années)	10	8	12
IMC (kg/m ²)	32,2	28,0	31,3
Tabagisme actif (%)	14	14	17
Antécédents cardio-vasculaires (%)	35	32	40
HbA _{1c} médiane à l'inclusion (%)	8,1	7,2	9,4
Cible HbA _{1c} groupe intensif (%)	< 6,0	≤ 6,5	< 7
HbA _{1c} médiane durant l'étude (%)	6,4 vs 7,5	6,4 vs 7,0	6,9 vs 8,4
Traitement fin d'étude			
Insuline (%)	77 vs 55	41 vs 24	90 vs 74
Metformine (%)	95 vs 87	74 vs 67	60 vs 55
Sulfamides/glinides (%)	87 vs 74	94 vs 62 (*)	55 vs 45
Glitazones (%)	92 vs 58	17 vs 11	72 vs 62(**)
Statines (%)	88 vs 88	46 vs 48	86 vs 83
Aspirine (%)	76 vs 76	57 vs 55	94 vs 91

Vs : groupe intensif *versus* groupe standard
 (*) avec en fonction du protocole même de l'étude 91 % *versus* 2 % de gliclazide à libération modifiée et 3% *versus* 60 % d'autres sulfamides/glinides dans les groupes intensif *versus* témoin, respectivement.
 (**) pourcentage de patients traités par rosiglitazone.

médicaments reconnus comme cardio-protecteurs (statines, aspirine, ...) n'a pas été différente entre les deux groupes.

Le critère d'évaluation primaire, à savoir le critère composite classique (17) combinant les infarctus non mortels, les AVC non mortels et les décès d'origine cardio-vasculaire, n'a pas été significativement différent entre les deux groupes (Tableau II). Le taux de mortalité d'origine cardio-vasculaire et la mortalité totale ont été, de façon surprenante, plus importants dans le groupe ayant été soumis à un contrôle glycémique intensif par comparaison au groupe témoin. Cette différence, statistiquement significative, a justifié l'arrêt prématuré du bras intensif de l'étude ACCORD après un suivi moyen de 3,5 années. Elle correspond, en effet, à un décès supplémentaire pour 95 patients traités de façon intensive pendant 3,5 années. A l'inverse de ce qui fut observé pour les décès, le nombre d'infarctus non mortels a été significativement plus bas dans le groupe intensif (- 24%, p = 0,004) (Tableau II). Les raisons de cette discordance entre mortalité et morbidité cardio-vasculaire n'apparaissent pas clairement. L'analyse par sous-groupe suggère que les sujets avec un taux d'HbA_{1c} < 8,0% à l'inclusion et sans antécédents

TABLEAU II. PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ SUR LES ÉVÉNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES DANS LES ÉTUDES ACCORD, ADVANCE ET VA-DIABETES CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2

	ACCORD (n = 10.251)	ADVANCE (n = 11.140)	VA-DIABETES (n = 1.791)
Suivi médian (années)	3,5	5,0	6,2
Critère CV composite primaire (*) (%)	6,9 vs 7,2	10,0 vs 10,6	25,9 vs 29,3
HR (p)	0,90 (p=0,16)	0,94 (p=0,32)	0,87 (p=0,12)
Décès toutes causes (%)	5,0 vs 4,0	8,9 vs 9,6	?
HR (p)	1,22 (p= 0,04)	0,93 (p=0,28)	1,07 (NS)
Décès d'origine cardio-vasculaire (%)	2,6 vs 1,8	4,5 vs 5,2	1,7 vs 2,1
HR (p)	1,35 (p=0,02)	0,88 (NS)	1,25 (p= 0,36)
Infarctus non mortels (%)	3,6 vs 4,6	2,7 vs 2,8	6,3 vs 6,1
HR (%)	0,76 (p=0,004)	0,98 (NS)	?
AVC non mortels (%)	1,3 vs 1,2	3,8 vs 3,8	?
HR (%)	1,06 (p=0,74)	1,00 (NS)	?

HR : Hasard Ratio. Vs : groupe intensif *versus* groupe standard
 (*) Critère combinant les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus non mortels et les AVC non mortels dans ACCORD et ADVANCE et élargi à tous les événements cardio-vasculaires majeurs («MACE») dans VA-Diabetes.

cardio-vasculaires ont davantage bénéficié de la stratégie intensive anti-hyperglycémiant.

L'incidence d'hypoglycémies sévères (avec assistance médicale : 10,5 *versus* 3,5%; p < 0,001; avec aide d'une tierce personne : 16,2 *versus* 5,1%; p < 0,001) et le gain pondéral (+ 3,5 kg en moyenne, 28% de patients avec une prise de plus de 10 kg) ont été plus importants dans le groupe intensif que dans le groupe contrôle. Il n'a cependant pas été possible, dans les analyses disponibles jusqu'à présent, d'attribuer la surmortalité à ces deux problématiques ni à la prise fréquente de rosiglitazone dans cette étude ACCORD (12).

ETUDE ADVANCE

L'étude ADVANCE est un vaste essai clinique international, prospectif contrôlé, réalisé en double aveugle, dans 20 pays de 4 continents (Amérique du Nord, Europe, Asie, Australie). Elle comprenait deux volets différents et complémentaires selon l'approche du «double factorial design» : un volet «contrôle de la pression artérielle» comparant les effets de la combinaison fixe perindopril-indapamide avec ceux d'un placebo (18), dont nous avons commenté les résultats dans un article publié il y a un an (19); et un volet «contrôle de la glycémie» comparant les effets d'une intensification du traitement antihyperglycémiant en se basant sur la forme

à libération modifiée du gliclazide (UniDiamicron®) (20); d'autres traitements pouvaient être ajoutés, si nécessaire, pour atteindre une valeur cible d'HbA_{1c} ≤ 6,5% (13). Cette seconde partie de l'étude fait partie de la présente analyse.

ADVANCE concerne 11.140 patients diabétiques de type 2 âgés d'au moins 55 ans, ayant déjà présenté un accident cardio-vasculaire majeur ou ayant au moins un autre facteur de risque de maladie cardio-vasculaire. Les patients devaient, par ailleurs, avoir un taux d'HbA_{1c} supérieur à 6,5% et ne pas être candidats à une insulinothérapie d'emblée. Contrairement à l'étude ACCORD, le traitement antihyperglycémiant de base a été standardisé avec le recours systématique, en première intention, à la forme à libération modifiée de gliclazide dans le groupe intensif. Si la cible d'HbA_{1c} n'était pas atteinte, le clinicien en charge du patient avait le loisir d'intensifier le traitement, en ce compris de proposer l'ajout d'insuline.

Les principales caractéristiques de la population incluse sont rapportées dans le tableau I. Par comparaison avec la population de l'étude ACCORD, les patients d'ADVANCE ont été moins fréquemment traités par statines ou par aspirine. De même, ils ont reçu beaucoup moins de glitazones et ont été moins souvent traités par insuline. Le taux d'HbA_{1c} a diminué progressivement de 7,5% à 6,5% dans le groupe intensif alors que la baisse n'a été que marginale dans le groupe témoin (de 7,5% à 7,3%) (différence entre les deux groupes : $p < 0,001$).

Les résultats principaux sont résumés dans le tableau II. Après un suivi médian de 5 années, la survenue du critère d'évaluation primaire, combinant tous les événements sévères macro- et microvasculaires, a été significativement moins importante dans le groupe intensif que dans le groupe standard : 18,1% *versus* 20,0%, hasard ratio ou HR = 0,90; IC 95% 0,82-0,98; $p = 0,01$) (13). Cette différence résulte de la diminution des événements microangiopathiques (9,4% *versus* 10,9%, HR = 0,86; IC 95% 0,77-0,97; $p = 0,01$). Cet effet bénéfique sur la microangiopathie s'observe en ce qui concerne la néphropathie (4,1% *versus* 5,2%; HR = 0,79; IC 95% 0,66-0,93; $p = 0,006$), et plus particulièrement l'apparition d'une microalbuminurie (HR = 0,91; $p = 0,02$) ou d'une macroprotéinurie (HR = 0,70; $p < 0,001$). Étonnamment, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne la rétinopathie (sous réserve d'une analyse préliminaire encore incomplète).

En ce qui concerne la problématique cardio-vasculaire, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour la mortalité cardio-vasculaire, les infarctus non mortels et les AVC non mortels, considérés individuellement ou combinés dans un indice composite (Tableau II). De même, la mortalité totale a été comparable dans le groupe intensif et dans le groupe témoin. Ces résultats contrastent avec les résultats de l'étude ACCORD qui, rappelons-le, avait dû être interrompue prématurément en raison d'une surmortalité (essentiellement d'origine cardio-vasculaire) dans le groupe intensif (12). L'analyse par sous-groupe de l'étude ADVANCE n'a pas révélé d'hétérogénéité. En particulier, aucune surmortalité n'a été observée dans le sous-groupe ayant un taux d'HbA_{1c} initial comparable à celui des patients de ACCORD. Par ailleurs, l'analyse statistique n'a pas mis en évidence d'interaction significative entre l'intervention «contrôle glycémique» et l'intervention «contrôle tensionnel» (13).

Dans ADVANCE, comme dans ACCORD, les hypoglycémies sévères, quoique relativement rares, ont été plus fréquentes dans le groupe intensif que dans le groupe témoin (0,7 *versus* 0,4 événements /100 années.patients, $p < 0,001$) et les patients du groupe intensif ont été davantage hospitalisés que ceux du groupe standard (44,9 *versus* 42,8%, $p < 0,05$). Enfin, et contrairement à ce qui fut observé dans ACCORD, les patients du groupe intensif d'ADVANCE n'ont présenté aucune augmentation de leur poids corporel (78,2 kg à l'inclusion, 78,1 kg après 5 ans de suivi).

ETUDE VETERANS AFFAIRS DIABETES TRIAL

Le rationnel et le protocole de l'étude VA-Diabetes ont été publiés en détail (21) et les résultats de l'étude ont été présentés en primeur au dernier congrès de l'ADA mais non encore publiés *in extenso*. Cet essai contrôlé avait été initié suite aux résultats d'une étude pilote du même groupe qui avait suggéré un risque cardio-vasculaire accru chez les patients diabétiques de type 2 traités de façon plus intensive sur le plan du contrôle glycémique (22). Ceci n'a cependant pas été confirmé dans l'étude finale.

Les caractéristiques de la population étudiée dans VA-Diabetes sont résumées dans le tableau I. Il s'agit d'une population quasi exclusivement masculine, avec un taux élevé d'antécédents cardio-vasculaires et particulièrement mal équilibrée avec un taux médian d'HbA_{1c} à l'inclusion de 9,4%. La plupart des patients vont terminer l'étude en recevant de l'insuline, davantage

dans le groupe intensif que dans le groupe standard. La valeur d'HbA_{1c} médiane dans le groupe intensif a été de 6,9%, comparée à 8,4% dans le groupe traité de façon standard ($p < 0,001$).

Après un suivi médian de 6 années, l'étude VA-Diabetes ne montre pas de différence significative en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (combinant tous les événements cardio-vasculaires majeurs, y compris les revascularisations coronaires, contrairement à ACCORD et ADVANCE) entre le groupe intensif et le groupe témoin : 25,9% *versus* 29,3% événements, respectivement (Tableau II). Il en est de même en ce qui concerne les composantes individuelles du critère primaire, notamment les infarctus du myocarde (6,1 *versus* 6,3%), les procédures de revascularisation coronaire (7,8 *versus* 9,7%) et les décès cardio-vasculaires (2,1 *versus* 1,7%). Aucune de ces différences n'atteint le seuil de la signification statistique. Il existe néanmoins une tendance en faveur du groupe intensif avec un HR de 0,868 (IC 95% 0,728-1,036; $p = 0,12$) pour le moment de survenue d'un premier événement du critère d'évaluation primaire. Cette tendance résulte essentiellement d'un impact sur la survenue d'événements non fatals (HR = 0,85; $p = 0,07$), mais non pour ce qui concerne la survenue de décès d'origine cardio-vasculaire (HR = 1,25; NS) ni pour la survenue d'un décès toutes causes confondues (HR = 1,7; NS) (Tableau II).

Les facteurs prédictifs de mortalité cardio-vasculaire dans VA-Diabetes sont, par ordre décroissant d'importance, la survenue d'hypoglycémies sévères (HR = 4,0; $p = 0,01$), l'existence d'antécédents cardio-vasculaires (HR = 3,1; $p < 0,01$), la durée connue du diabète (HR = 2,1; $p < 0,01$) alors que le taux d'HbA_{1c} atteint durant l'étude ne joue qu'un rôle plus modeste (HR = 1,2; $p = 0,02$). Il apparaît que le bénéfice du traitement antihyperglycémiant intensif s'estompe en présence d'une plus longue durée du diabète ou de la survenue d'hypoglycémies sévères. Il faut noter que l'incidence d'hypoglycémies sévères a été multipliée par 3 dans le groupe intensif (0,12 *versus* 0,04 hypos/patient.année), de même que l'incidence d'hypoglycémies nocturnes symptomatiques (1,53 *versus* 0,44 hypos/patient.année).

DISCUSSION

EFFETS SUR LA MACROANGIOPATHIE

Aucune des trois études n'a réussi à démontrer qu'un contrôle glycémique intensif permet de réduire l'incidence des événements coronariens et cérébro-vasculaires chez des patients diabétiques

de type 2 à haut risque. Ces résultats contrastent avec la plupart des données épidémiologiques (6-8), mais sont en accord avec les résultats de la célèbre étude interventionnelle UKPDS (9). Au contraire, dans ACCORD où l'objectif glycémique était le plus ambitieux (HbA_{1c} < 6%), une surmortalité globale et cardio-vasculaire a même été observée dans le groupe intensif. Une analyse post-hoc préliminaire n'a pas permis d'attribuer cette surmortalité au gain de poids plus souvent observé dans le groupe intensif ou encore à la fréquence plus élevée d'épisodes hypoglycémiques (12). Il faut cependant noter que la réduction du taux d'HbA_{1c} a été particulièrement importante et rapide dans cette étude (- 1,4% en 4 mois), ce qui pourrait avoir joué un rôle délétère comme suggéré par les éditorialistes (14, 15). En effet, dans l'étude ADVANCE où la diminution du taux d'HbA_{1c} a été moins importante et plus progressive, cette surmortalité cardio-vasculaire n'a pas été observée (13). Notons, en passant que la valeur médiane d'HbA_{1c} a été de 6,4% dans les deux études, en dépit des objectifs différents pré-spécifiés pour chacune d'entre elles (< 6% pour ACCORD et ≤ 6,5% pour ADVANCE), ce qui confirme toutes les difficultés d'abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous de 6% dans une population présentant déjà plusieurs années de diabète de type 2. Il faut, par ailleurs, noter que les niveaux différents de départ, la vitesse de chute et les objectifs finaux en termes d'HbA_{1c} n'étaient pas les seules différences entre ACCORD et ADVANCE. En effet, les deux populations ont reçu des traitements différents, surtout pour contrôler la glycémie, mais aussi pour corriger d'autres facteurs de risque coronarien, comme déjà mentionné. Dans ces conditions, il est hasardeux d'essayer de tirer des conclusions définitives.

Une différence importante entre ACCORD et ADVANCE est le fait que le traitement de base dans le groupe intensif d'ADVANCE était standardisé avec, en première intention et de façon systématique, le gliclazide à libération modifiée, un insulinosécrétagogue réputé pour son bon profil efficacité/sécurité (20), ce qui a été confirmé dans ADVANCE. Par ailleurs, l'immense majorité des patients d'ACCORD étaient traités par une glitazone (classe pharmacologique pratiquement pas utilisée dans ADVANCE). Compte tenu de la controverse quant à la sécurité cardio-vasculaire de la rosiglitazone (23), ce point mérite certainement d'être pris en considération. Cependant, l'analyse préliminaire des résultats d'ACCORD ne permet pas d'attribuer la surmortalité cardio-vasculaire notée dans le groupe intensif à l'utilisation de la rosiglitazone (12). Ce point a particulièrement été bien analysé au dernier congrès de l'ADA par

les investigateurs principaux de l'étude VA-Diabetes. En effet, dans les deux groupes confondus de cet essai, 79% des patients inclus étaient traités par la rosiglitazone à la dose maximale de 8 mg/jour et 16% l'étaient à la dose de 4 mg/jour. La dose moyenne journalière était plus élevée dans le bras intensif (5,6 mg/jour) que dans le bras standard (3,8 mg/jour). L'analyse statistique détaillée des résultats n'a pas permis de retenir un effet cardio-vasculaire délétère de la rosiglitazone en tant que telle (au contraire, les résultats plaident plutôt pour un effet favorable de la molécule sous réserve que cet essai n'était pas conçu pour réaliser ce type d'analyse). Ainsi, ni ACCORD, ni VA-Diabetes ne confirment un risque cardio-vasculaire accru chez les patients traités par rosiglitazone (23).

L'absence de démonstration d'une diminution significative des événements cardio-vasculaires dans les groupes intensifs par rapport aux groupes témoins dans les 3 études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes pourrait éventuellement s'expliquer par une durée insuffisante de suivi pour mettre en évidence un effet «glycémique». En effet, l'étude DCCT («Diabetes Control and Complications Trial»), qui avait abaissé le taux d'HbA_{1c} de 9% à 7% environ chez des patients diabétiques de type 1, n'a montré une diminution significative des événements cardio-vasculaires que plusieurs années après la fin de l'intervention active (24). Néanmoins, dans l'étude ADVANCE, la même durée de suivi a permis de mettre en évidence un remarquable effet protecteur de la combinaison fixe périndopril-indapamide dans le bras «pression artérielle» (18, 19). Rappelons, en effet, que le risque relatif de décès a été réduit de 14% ($p = 0,025$), essentiellement suite à moins de décès d'origine cardio-vasculaire (-18%; $p = 0,027$), y compris les événements coronariens (-14%; $p = 0,020$) dans le groupe recevant l'association fixe périndopril-indapamide par rapport au groupe recevant le placebo et ce, indépendamment de la valeur de pression artérielle à l'inclusion dans l'étude (18, 19). Ceci démontre que les effets d'un meilleur contrôle glycémique sont sans doute moins importants (ou en tout cas moins faciles à démontrer) que les effets d'un meilleur contrôle tensionnel en ce qui concerne les événements coronariens et cérébro-vasculaires, ainsi que l'avait déjà suggéré l'UKPDS (9, 10). L'ensemble des résultats disponibles plaide pour une prise en charge globale de tous les facteurs de risque cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 plutôt que de se focaliser sur la seule amélioration du contrôle glycémique (2). Rappelons, à cet égard, les remarquables résul-

tats de l'étude STENO-2, avec une réduction hautement significative de plus de 50% de la mortalité cardio-vasculaire, observée après 8 ans de suivi et confirmée à près de 60% 5 années plus tard, dans le groupe de patients diabétiques de type 2 bénéficiant d'une approche intensive multi-cibles par rapport à ceux traités de façon conventionnelle (3, 4).

Il est intéressant d'inclure brièvement dans la discussion les résultats de l'étude HEART2D (25), dont les données ont également été présentées en primeur au congrès de l'ADA en 2008, mais non encore publiées. Cette étude visait à évaluer les effets d'une intensification du contrôle glycémique en post-infarctus (randomisation dans les 21 jours suivant l'accident coronarien aigu) en testant deux schémas insuliniques : un schéma basal (insuline NPH en 2 injections par jour ou insuline glargine – Lantus® – en une injection par jour; $n = 558$) et un schéma prandial (insuline lispro – Humalog® – en 3 injections par jour; $n = 558$). Le rationnel d'une telle étude était de démontrer l'intérêt de mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale dont on connaît l'impact négatif sur le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale, facteurs de risque coronarien connus (26). Le taux d'HbA_{1c} est diminué significativement de 8,4% à 7,7% dans le groupe prandial et de 8,3% à 7,8% dans le groupe basal. Comme attendu, la glycémie à jeun était mieux contrôlée par les insulines retardées (126 *versus* 146 mg/dl, $p = 0,0005$) tandis que les glycémies post-prandiales étaient mieux maîtrisées par le traitement comportant l'analogue ultra-rapide (140 *versus* 155 mg/dl; $p = 0,01$). Quoiqu'il en soit, le HR pour le critère combiné de survenue d'un premier événement (décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronaire et hospitalisation pour un accident coronarien aigu) a été de 0,98 (IC 95% : 0,80-1,21; NS). L'étude HEART2D ne démontre donc aucun avantage d'un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale et l'essai a été interrompu après 2,6 années par le comité d'évaluation qui, au vu des résultats disponibles, a jugé futile la poursuite de l'étude jusqu'à son terme.

Toutes les études d'intensification du traitement antihyperglycémiant démontrent que cette stratégie aboutit à une augmentation du risque d'hypoglycémie sévère (27). Cela avait été bien démontré dans l'étude DCCT dans la population diabétique de type 1 et dans l'étude UKPDS dans la population diabétique de type 2. Ce risque est maintenant confirmé dans les trois essais ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes dans cette même population diabétique de type 2, par ailleurs à haut risque sur le plan cardio-vasculaire. Dans ACCORD, l'augmentation des décès d'origine

cardio-vasculaire n'a pas pu être mise en relation avec la survenue d'hypoglycémies (12). Cependant, dans l'étude VA-Diabetes, la survenue d'hypoglycémies sévères s'est révélée être le facteur de risque relatif le plus important (risque quadruplé) de survenue d'accidents cardio-vasculaires. Ceci n'est pas surprenant puisqu'il est bien connu que l'hypoglycémie représente un stress capable d'entraîner une hyperactivité sympathique intense, un facteur de risque majeur d'accidents coronariens (27). Il faut cependant noter que dans ADVANCE, le risque d'hypoglycémie sévère a été 4 fois moindre dans le bras gliclazide à libération modifiée que dans le bras intensif sulfamide (chlorpropamide, glibenclamide) de l'étude UKPDS (9).

EFFETS SUR LA MICROANGIOPATHIE

Les effets du contrôle glycémique intensif sur les complications microangiopathiques ne sont disponibles, jusqu'à présent, que dans la seule étude ADVANCE. Celle-ci a d'ailleurs utilisé comme critère de jugement principal un indice composite combinant des événements relevant de la macroangiopathie et de la microangiopathie. Nous l'avons vu, ce critère principal a été positivement influencé par l'effet du traitement intensif sur les événements microangiopathiques et non sur les événements macroangiopathiques. Les résultats relatifs à la microangiopathie confirment les effets bénéfiques observés dans l'étude UKPDS (9), avec, cette fois, un sulfamide de seconde génération amélioré, le gliclazide à libération modifiée comme traitement de base. Les effets sur la néphropathie sont particulièrement intéressants à noter puisqu'il est bien connu que les patients diabétiques développant une microalbuminurie ou une macroprotéinurie sont significativement plus exposés à la survenue d'accidents cardio-vasculaires et à des décès prématurés (28). L'impact positif du traitement intensif à base de gliclazide sur les paramètres rénaux pourrait donc laisser présager un meilleur pronostic cardio-vasculaire à plus long terme.

Les données disponibles actuellement dans ADVANCE en ce qui concerne la rétinopathie ne permettent pas de mettre en évidence une réduction significative de cette complication dans le groupe intensif. Ces résultats contrastent avec les données positives fournies à cet égard dans l'étude UKPDS (9, 10). Les raisons d'une éventuelle différence entre les deux études n'apparaissent pas clairement et il apparaît prudent d'attendre les résultats complémentaires, avec une analyse plus détaillée dans un sous-groupe d'ADVANCE, avant de tirer des conclusions concernant la rétinopathie.

Enfin, ainsi que nous avons eu l'occasion de le faire avec la problématique cardio-vasculaire, il serait intéressant de pouvoir faire le même type de comparaison entre les trois études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes pour ce qui concerne les complications microangiopathiques. Pour ce faire, il faudra attendre la publication des données microangiopathiques des essais ACCORD et VA-Diabetes.

CONCLUSION

Trois études, ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes, ont testé les effets d'un traitement pharmacologique anti-hyperglycémiant intensif (impliquant divers médicaments oraux et l'insuline) sur la morbi-mortalité coronarienne et cérébro-vasculaire, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire et bénéficiant déjà pour la plupart des traitements cardio-protecteurs classiques. Aucune de ces études n'a montré de différence significative entre le traitement intensif et le traitement standard, malgré une différence en HbA_{1c} allant de 0,6 à 1,5% entre les deux groupes selon les essais considérés. Ces résultats confirment donc les résultats de l'étude UKPDS. Il en ressort que la priorité doit être donnée aux mesures hygiéno-diététiques (y compris l'arrêt du tabac) et aux approches pharmacologiques visant à corriger les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (lipides, pression artérielle, agrégation plaquettaire, ...), comme dans l'étude STENO-2. Les trois études discutées dans cet article n'apportent pas d'arguments pour abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous de 7% si l'objectif est d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire chez des patients à haut risque; elles ne permettent cependant pas de spéculer sur ce qu'auraient pu être les résultats dans une population à moindre risque cardio-vasculaire. En outre, les trois essais mettent en garde contre le risque d'hypoglycémie sévère dans la population testée, notamment l'étude VA-Diabetes. De plus, ACCORD jette un doute quant à une mortalité (cardio-vasculaire) accrue en cas de chute rapide et importante du taux de l'HbA_{1c} chez des patients à risque mal équilibrés pour lesquels un objectif (trop ?) ambitieux d'atteindre un taux d'HbA_{1c} < 6% avait été fixé. Enfin, ADVANCE a fourni en plus des résultats intéressants concernant la microangiopathie. Elle a montré que l'abaissement du taux d'HbA_{1c} en dessous de 6,5%, grâce à un traitement se fondant sur le gliclazide à libération modifiée complété si nécessaire par d'autres médicaments hypoglycémiant, permet de prévenir la survenue et de ralentir la progression de la néphropathie diabétique, un marqueur connu de maladies cardio-vas-

culaires. D'autres essais (ORIGIN, BARI-2D, ...) visant à analyser les effets d'un meilleur contrôle glycémique sur les complications cardio-vasculaires chez les patients diabétiques de type 2, à différents stades de la maladie, sont encore en cours et devront s'attacher à répondre à certaines interrogations soulevées par les 3 études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes discutées dans le présent article.

BIBLIOGRAPHIE

- Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
- Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.
- Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.— Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 2008, **358**, 580-591.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M et al.— Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al.— Meta-analysis : glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Int Med*, 2004, **141**, 421-431.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.— Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*, 2000, **321**, 405-412.
- Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, et al.— Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus : current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD trial). *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 4i-20i.
- 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**, 837-853.
- Scheen AJ.— Les leçons de la «United Kingdom Prospective Diabetes Study». *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 576-578.
- American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care*, 2008, **31** (Suppl 1), S12-S54.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.— Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group.— Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2560-2572.
- Dluhy RG, McMahon GT.— Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2630-2633.
- Cefalu WT.— Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2633-2635.
- Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al.— Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial : design and methods. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 21i-33i.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
- ADVANCE Collaborative Group.— Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 829-840.
- Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
- Scheen AJ.— Gliclazide à libération modifiée (Unidiamicron®). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 641-645.
- Abraira C, Duckworth W, McCarren M, et al.— Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2 : Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*, 2003, **17**, 314-322.
- Abraira C, Colwell JA, Nuttall F, et al.— Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial : Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med*, 1997, **157**, 181-188.
- Scheen AJ, De Flines J, Paquot N.— Le point sur la controverse à propos de la rosiglitazone. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 560-565.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.— Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2643-2653.
- Milicevic Z, Raz I, Strojek K, et al.— Hyperglycemia and its effects after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes (HEART2D) study design. *J Diabetes Complic*, 2005, **19**, 80-87.
- Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Med*, 1998, **15** (Suppl 4), S63-S68.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- Gerstein H, Mann J, Yi Q, et al.— Albuminuria and risk of CV events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA*, 2001, **286**, 421-426.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.