

APPROCHE MULTI-RISQUES DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 : DESACCORD SUR LES VALEURS-CIBLE SUITE A L'ETUDE ACCORD

Scheen André J. (1), Paquot Nicolas (2),

**English title : MUTIRISK APPROACH OF TYPE 2 DIABETIC PATIENT :
CONTROVERSIES ABOUT TARGET VALUES AFTER ACCORD**

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, (2) Professeur de clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.

Adresse pour la correspondance :

Professeur André Scheen
Département de Médecine
CHU Sart Tilman (B35)
B-4000 4000 Liège Belgique
Tel : 32-4-3667238
Télécopie : 32-4-3667068
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac

RESUME COURT

L'étude ACCORD a évalué les effets d'une intensification de la prise en charge de 10.251 patients diabétiques de type 2, avec une maladie cardiovasculaire établie ou au moins deux autres facteurs de risque, sur un critère composite (infarctus non mortels, accidents vasculaires cérébraux non mortels et décès d'origine cardiovasculaire). L'intensification du traitement hypoglycémiant (visant une HbA_{1c} < 6 %), du traitement antihypertenseur (visant une pression systolique < 120 mm Hg) et/ou du traitement hypolipidémiant (ajout de fénofibrate à une statine) n'a pas modifié significativement le critère primaire. Un excès de mortalité cardiovasculaire (malgré moins d'infarctus non mortels) a fait interrompre prématurément le bras intensif glycémie. Ces résultats décevants doivent être interprétés pour formuler des recommandations pratiques.

RESUME

L'étude ACCORD a évalué les effets d'une intensification de la prise en charge multi-risques de 10.251 patients diabétiques de type 2, avec une maladie cardio-vasculaire établie ou au moins deux autres facteurs de risque, sur un critère composite (infarctus non mortels, accidents vasculaires cérébraux non mortels et décès d'origine cardio-vasculaire). La tentative d'abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous de 6 % a été associée à une surmortalité cardio-vasculaire (malgré une réduction des infarctus non mortels); l'essai d'abaisser la pression artérielle systolique en dessous de 120 mm Hg (plutôt que 140 mm Hg) n'a apporté aucun bénéfice supplémentaire; enfin, la correction de la dyslipidémie athérogène, avec du fénofibrate ajouté à une statine, n'a pas modifié le critère composite (malgré un effet positif dans le sous-groupe avec triglycérides élevés et cholestérol HDL bas). Ces résultats assez décevants doivent être interprétés pour formuler des recommandations pratiques.

Mots clés : Diabète de type 2 – Contrôle glycémique – Hypoglycémie - Pression artérielle – Dyslipidémie - Fénofibrate

ABSTRACT

The ACCORD trial investigated the effects of intensifying the global management of 10,251 type 2 diabetic patients, with established cardiovascular disease or at least two other cardiovascular risk factors, on a composite endpoint (non fatal myocardial infarction, stroke and cardiovascular death). The attempt to reduce HbA_{1c} level below 6 % was associated with an increased cardiovascular mortality (despite a reduction in non fatal myocardial infarcts); lowering systolic blood pressure below 120 mm Hg instead of 140 mm Hg did not provide any additional benefit; finally, the control of atherogenic dyslipidaemia, with fenofibrate added to a statin, did not modify the composite endpoint (despite a positive effect in the subgroup of patients with high triglycerides and low HDL cholesterol). These rather disappointing results should be interpreted to provide practical guidelines.

Key-words : Type 2 diabetes – Glucose control – Blood pressure – Dyslipidaemia – Fenofibrate - Hypoglycaemia

INTRODUCTION

Le patient diabétique de type 2 (DT2) est exposé à un risque de maladies cardio-vasculaires (CV) particulièrement élevé, notamment parce qu'il cumule plusieurs anomalies délétères pour la paroi artérielle, à savoir une hyperglycémie chronique, une hypertension

artérielle et une dyslipidémie athérogène.¹⁻³ Si l'on veut réduire drastiquement l'incidence de morbi-mortalité CV chez le patient DT2, il convient de cibler ces différents facteurs de risque dans une approche multi-risques intégrée.¹⁻⁵ L'essai clinique qui fait référence dans le DT2 est l'étude UKPDS (« United Kingdom Prospective Diabetes Study »). Elle avait deux bras d'intervention, l'un centré sur le contrôle de la glycémie, l'autre centré celui de la pression artérielle. Un meilleur contrôle de la glycémie a entraîné une légère diminution de l'incidence des complications CV, à la limite de la signification statistique à la fin de l'étude, mais, de façon remarquable, ce bénéfice a perduré dix années plus tard avec une différence devenant alors significative (en vertu de ce qu'il est convenu d'appeler la « mémoire métabolique »).⁶ Par contre, un meilleur contrôle de la pression artérielle a entraîné une nette réduction des événements CV à la fin de l'étude, mais cette différence s'est estompée 10 années plus tard.⁷ Dans l'étude danoise STENO-2, une prise en charge intensive multi-risques (ciblant simultanément la glycémie, la pression artérielle, les lipides, l'état pro-thrombotique, etc) a permis de réduire de 59 % l'incidence des complications CV et de 57 % la mortalité CV par comparaison à un groupe témoin de patients DT2 traités de façon standard.⁸ Cependant, cette étude monocentrique ne comportait qu'un nombre limité de patients (80 dans le bras conventionnel et 80 dans le bras intensif) de telle sorte qu'il est difficile d'en tirer des conclusions définitives à large échelle. Par ailleurs, les valeurs cibles à atteindre pour bénéficier des effets positifs d'un meilleur contrôle restent controversées dans la population DT2.²

C'est tout l'intérêt de l'étude ACCORD qui a testé, dans une très large cohorte de plus de 10.000 patients DT2, trois types interventions : la première centrée sur le contrôle glycémique,⁹ la deuxième centrée sur le contrôle de la pression artérielle systolique (PAS)¹⁰ et la troisième centrée sur la prise en charge de la dyslipidémie athérogène.¹¹ Cet article a pour objectif de résumer les principaux résultats des trois bras de cette étude ACCORD, de les discuter brièvement en fonction des autres données de la littérature et d'en tirer quelques recommandations pratiques à l'intention des praticiens.

ETUDE ACCORD

L'essai clinique ACCORD a été réalisé dans 77 centres d'Amérique du Nord.¹² Au total, 10,251 patients DT2 avec une maladie CV établie ou avec au moins deux autres facteurs de risque CV, par ailleurs imparfaitement équilibrés ($HbA_{1c} \geq 7,5$ % ; taux médian : 8,1%) ont été répartis, de façon aléatoire, 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 %.⁹ Les caractéristiques principales des sujets étaient les suivantes : 62 % de sexe masculin ;

âge moyen : 62 ans ; durée moyenne du diabète : 10 années ; indice de masse corporelle : 32,2 kg/m² ; tabagisme actif : 14 % ; antécédents CV : 35 %.

Cette grande étude a été conduite en recourant à un protocole de type « double 2 x 2 factorial design » permettant de tester, outre l'hypothèse « glucose », deux autres hypothèses simultanément, une hypothèse « pression artérielle » et une hypothèse « lipides ». ¹² L'intensification du contrôle de la pression artérielle visait à comparer le pronostic des patients selon que l'objectif était d'atteindre une PAS inférieure à 120 mm Hg ou inférieure à 140 mm Hg. L'intensification du contrôle lipidique visait à comparer, chez des patients DT2 déjà traités par statine, l'intérêt d'ajouter du fénofibrate pour améliorer la dyslipidémie athérogène. Au total, 4.733 patients des 10.251 patients de la cohorte entière recrutée pour l'étude « glucose » ont participé au bras « pression artérielle » et 5.518 sujets ont participé au bras « lipides ».

Dans tous les cas, le critère d'évaluation primaire choisi a été un critère composite classique combinant les infarctus non mortels, les AVC non mortels et les décès d'origine CV. Les critères d'évaluation secondaires pré-spécifiés étaient, outre deux autres critères composites CV étendus (englobant les procédures de revascularisation, les épisodes d'angor instable et/ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque), chaque composante individuelle du critère composite principal ainsi les décès de toutes causes (Tableau 1).

CONTROLE GLYCEMIQUE INTENSIF

L'intensification du traitement était laissée à l'appréciation du clinicien. Il faut cependant noter que le traitement était déjà relativement complexe dans le groupe standard et qu'il est devenu encore bien plus sophistiqué dans le groupe intensif. Ainsi, le traitement anti-hyperglycémiant de fin d'étude comportait de l'insuline (77 versus 55 % des patients), de la metformine (95 versus 87 %), des sulfamides ou des glinides (87 versus 74 %) et des glitazones (92 versus 58 %) dans le groupe intensif versus le groupe standard. Dès lors, une proportion importante de patients a reçu une triple, voire une quadruple, thérapie hypoglycémiante. ⁹

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 groupes intensif et standard tout au long de l'étude (valeurs médianes de 6,4 % versus 7,5 %, respectivement). Cette différence a pu être obtenue grâce à des visites médicales plus fréquentes, le recours à l'autosurveillance glycémique et, comme décrit plus haut, une intensification des divers traitements anti-hyperglycémiants.

Le critère d'évaluation primaire n'a pas été significativement différent entre les deux groupes (Tableau 1).⁹ Les taux de mortalité d'origine CV (+ 35 % ; P = 0,02) et de mortalité totale (+ 22 % ; P = 0,04) ont été, de façon surprenante, plus importants dans le groupe ayant été soumis à un contrôle glycémique intensif par comparaison au groupe témoin. Ces différences ont justifié l'arrêt prématuré du bras intensif glycémique de l'étude ACCORD après un suivi moyen de 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 1). L'analyse par sous-groupe suggère que les sujets avec un taux d'HbA_{1c} ≤ 8,0 % à l'inclusion et sans antécédents CV ont davantage bénéficié de la stratégie intensive anti-hyperglycémiante.⁹

Par ailleurs, l'incidence d'hypoglycémies sévères (voir discussion ci-dessous) 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.⁹

CONTROLE DE LA PRESSION ARTERIELLE

Au total, 4,733 patients de la cohorte entière ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes ciblant des objectifs tensionnels différents : dans l'un, l'objectif était d'atteindre un niveau de PAS inférieur à 120 mm Hg (groupe intensif), dans l'autre l'objectif était une valeur inférieure à 140 mm Hg (groupe standard).¹⁰ Le traitement antihypertenseur était laissé au choix de l'investigateur et l'intensification de la thérapie pouvait comporter une augmentation de la posologie et/ou le recours à des combinaisons médicamenteuses.¹³ Le suivi moyen a été de 4,7 années. Après un an, le niveau moyen de PAS était de 119,3 mm Hg dans le groupe intensif et de 133,5 mm Hg dans le groupe standard, soit dans les deux objectifs fixés, avec une différence approchant les 15 mm Hg entre les deux groupes (P < 0,0001). Les valeurs de pression artérielle diastolique correspondantes ont été de 64,4 mm Hg et 70,5 mm Hg (P < 0,0001).

Le taux annuel des événements contribuant au critère d'évaluation principal composite déjà mentionné a été de 1,87 % dans le groupe intensif et de 2,09 % dans le groupe standard (HR = 0,88; P = 0,20). Le taux annuel de décès de toutes causes a été de 1,28 % dans le groupe intensif et de 1,19 % dans le groupe standard (HR = 1,07; P = 0,55). Le seul avantage significatif concerne la survenue d'AVC (0,32 % versus 0,53 %; HR = 0,59 ; P = 0,01) (Tableau 1). Par contre, il y a plus de manifestations indésirables sérieuses attribuées au traitement antihypertenseur dans le groupe intensif que dans le groupe standard (3,3 % versus 1,3 %; P < 0,01).¹⁰

CONTROLE DE LA DYSLIPIDEMIE

Au total, 5.518 patients de la cohorte ACCORD, avec un taux de cholestérol LDL proche de 100 mg/dl à l'inclusion, ont reçu un traitement par fénofibrate 160 mg ou par placebo, en combinaison avec un traitement systématique par statine.¹¹ Par rapport au placebo, le traitement par fénofibrate en fin d'étude n'a pas modifié le taux de cholestérol LDL (81 versus 80 mg/dl; NS), n'a que très légèrement augmenté le taux de cholestérol HDL (41,2 versus 40,5 mg/dl ; $P < 0,01$), mais a nettement réduit les concentrations de triglycérides (122 versus 144 mg/dl ; $P < 0,001$).

Après un suivi moyen de 4,7 années, le taux annuel des événements du critère composite primaire a été de 2,2 % dans le groupe fénofibrate et de 2,4 % dans le groupe placebo (HR : 0,92; $P = 0,32$). Le taux annuel de décès de toutes causes a été de 1,5 % dans le groupe fénofibrate et de 1,6 % dans le groupe placebo (HR : 0,91; $P = 0,33$). Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée pour les différents critères secondaires (Tableau 1). L'analyse pré-spécifiée par sous-groupes suggère une hétérogénéité dans les effets du traitement en ce qui concerne le sexe et le profil lipidique à l'inclusion. Les hommes semblent bénéficier du traitement, mais pas les femmes ($P=0,01$ pour l'interaction). Les patients avec une dyslipidémie athérogène comprenant des concentrations de triglycérides supérieures à 204 mg/dl et des taux de cholestérol HDL inférieurs à 34 mg/dl ont présenté une plus forte réduction des événements du critère primaire que les autres patients ($P=0,057$ pour l'interaction). La combinaison statine-fénofibrate a été bien tolérée dans cet essai, sans augmentation du risque de toxicité musculaire ni hépatique.¹¹

DISCUSSION GENERALE

L'athérosclérose est toujours responsable d'une morbi-mortalité considérable dans nos pays. Ce processus pathologique complexe est accéléré par une série de facteurs de risque, non modifiables ou modifiables, dont certains sont bien connus. Parmi ceux-ci, outre le tabagisme, citons l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'élévation de la pression artérielle. Pour ces trois facteurs de risque CV, la relation entre le risque d'accidents coronariens et la valeur de la variable (en l'occurrence, glucose, cholestérol et pression artérielle systolique) est une relation continue, sans qu'il soit possible de discriminer un seuil précis au-delà duquel le risque augmente de façon nette. Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses données probantes se sont accumulées démontrant qu'en ce qui concerne la cholestérolémie, le concept « the lower, the better » était vérifié : ainsi, plus le taux de cholestérol LDL est abaissé, plus le pronostic du patient est favorable, que ce soit en prévention primaire chez le

sujet à risque (notamment chez le patient DT2) et davantage encore en prévention secondaire. Ceci a amené à une diminution progressive des valeurs cibles de cholestérol total et LDL dans les recommandations internationales publiées successivement au cours des dernières années.^{1,3} Les données sont moins évidentes en ce qui concerne l'abaissement de la PAS, de la glycémie et des triglycérides (en combinaison avec une augmentation du cholestérol HDL).²

1) Cibles glycémiques

L'augmentation de mortalité toutes causes et de mortalité CV dans le bras contrôle intensif de la glycémie de l'étude ACCORD a soulevé beaucoup de questionnements, en particulier par comparaison avec les résultats de deux autres grandes études parues plus ou moins au même moment, l'étude ADVANCE et l'étude VA-Diabetes.¹⁴⁻¹⁷

Les objectifs glycémiques de l'étude ACCORD ont été plus ambitieux que ceux de l'étude UKPDS dans laquelle le taux moyen d'HbA_{1c} avait été abaissé à 7,0 dans le groupe intensif par rapport à 7,9 % dans le groupe régime seul considéré comme la référence.⁶ Ils ont été aussi plus ambitieux que ceux de l'étude ADVANCE (HbA_{1c} cible < 6,5 %) ou de l'étude VA-Diabetes (HbA_{1c} cible < 7 %).¹⁴⁻¹⁷

Les raisons de l'excès de mortalité CV dans le groupe intensif ont fait l'objet de beaucoup de discussions. Le rôle possible de la rosiglitazone a été exclu par les auteurs dans leur article original.⁹ Le rôle des hypoglycémies est celui qui a été mis le plus en avant, mais sans preuve définitive.¹⁴⁻¹⁷ Des analyses post-hoc de l'étude ACCORD ont été publiées en 2010 et apportent des informations complémentaires intéressantes en ce qui concerne les facteurs qui auraient pu influencer le risque de mortalité dans cette population.¹⁸⁻²² Trois caractéristiques cliniques initiales sont associées à une augmentation du risque de mortalité, l'âge, la durée du diabète et la présence d'antécédents CV, mais ces trois caractéristiques se retrouvent aussi bien dans le bras standard que dans le bras intensif.¹⁸ L'interprétation initiale incriminait la chute trop rapide du taux d'HbA_{1c} et le risque de survenue d'hypoglycémies graves pour expliquer la surmortalité dans le groupe intensif.⁹ L'explication ne paraît être aussi simple. En effet, si le risque d'hypoglycémies graves est bien associé à un excès de mortalité, ceci apparaît dans les deux groupes, mais, de façon a priori étonnante, davantage dans le groupe standard que dans le groupe intensif.¹⁹ Par ailleurs, une chute rapide du taux d'HbA_{1c} durant les 4 premiers mois de l'intensification du traitement n'a pas été associée à un risque accru d'hypoglycémies sévères.²⁰ Les patients les plus à risque de décéder sont, en fait, les patients les moins bien équilibrés au départ et qui gardent un taux d'HbA_{1c} élevé malgré l'intensification du traitement et non ceux qui ont atteint une valeur d'HbA_{1c} particulièrement basse.²¹ En accord avec d'autres travaux

antérieurs, la présence d'une neuropathie autonome cardio-vasculaire a pu être authentifiée comme facteur de mauvais pronostic dans cette étude ACCORD.²² Ainsi, l'étude ACCORD, dans son bras « intensification glycémique » est bien difficile à interpréter et n'a sans doute pas encore révélé tous ses secrets.²³

Une méta-analyse récente de 7 essais cliniques ayant inclus 34.144 patients DT2 a montré que l'intensification du contrôle glycémique réduit les événements CV majeurs de 10 % (P = 0,0006) et les infarctus myocardiques non mortels de 16% (P = 0,0006), mais aux dépens d'une augmentation du risque d'hypoglycémie sévère d'un facteur 2,3 (P < 0,00001) par rapport à un groupe de patients traités de façon conventionnelle.²⁴ Il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes pour ce qui concerne la mortalité toutes causes, la mortalité CV, les AVC non mortels et l'insuffisance cardiaque. Les analyses par sous-groupes ont montré que les patients qui bénéficiaient le plus d'une intensification du contrôle glycémique étaient ceux avec la plus longue durée de suivi, et la durée la plus brève de diabète, en accord avec les données de l'UKPDS.⁷ Les résultats en ce qui concerne l'HbA_{1c} sont plus difficiles à interpréter puisque, selon cette méta-analyse, le bénéfice de l'intensification est le plus évident chez les patients qui ont les taux d'HbA_{1c} les moins élevés au départ, ceux chez lesquels la baisse d'HbA_{1c} est la moins prononcée et ceux qui gardent une valeur d'HbA_{1c} plus élevée lors du suivi. Alors que le premier point confirme les données originales d'ACCORD,⁹ ce dernier point semble plutôt en contradiction avec les résultats rapportés dans une analyse post-hoc récente déjà mentionnée.²¹

2) Cibles tensionnelles

Plusieurs études ont testé les effets d'une intensification du contrôle de la pression artérielle chez le patient DT2.¹³ Dans l'étude UKPDS, les niveaux de pression artérielle atteints dans le groupe standard (154/87 mm Hg) et dans le groupe intensif (144/82 mm Hg) étaient bien supérieurs à ceux actuellement recommandés pour la prise en charge des patients DT2.^{1,3} Dans l'étude HOT (« Hypertension Optimal Treatment »), une réduction de 51 % des événements CV majeurs a été objectivée chez les patients DT2 inclus dans le groupe avec une valeur cible de pression artérielle diastolique égale ou inférieure à 80 mm Hg par rapport aux sujets du groupe avec une valeur cible égale ou inférieure à 90 mm Hg (P = 0,005).²⁵ Cette observation avait conduit à un renforcement des objectifs tensionnels dans la population DT2.²⁶ Dans une sous-analyse consacrée aux patients DT2 de l'étude SYST-EUR (« Systolic Hypertension in Europe trial »), ayant évalué l'effet de la nitrendipine chez des sujets âgés avec hypertension artérielle systolique isolée, il a été montré que le traitement permettait de

réduire significativement la mortalité CV de 70 %, les événements CV de 61%, les AVC de 65% et les événements cardiaques de 61 %.²⁷ Dans l'étude SHEP (« Systolic Hypertension in the Elderly Program »), les patients diabétiques avec hypertension artérielle systolique ont bénéficié d'un traitement diurétique par chlorthalidone, avec une réduction significative de la mortalité CV de 31 % et de la mortalité totale de 20 %.²⁸ Le niveau de pression artérielle à atteindre reste discuté en raison de l'existence possible d'une courbe dite en J, démontrant une élévation du risque pour les valeurs basses.²⁹ Les résultats de l'étude ACCORD démontrent que cibler une PAS inférieure à 120 mm Hg, par rapport à une valeur inférieure de 140 mm Hg, ne permet pas de réduire la mortalité totale, la mortalité CV ou l'incidence des événements CV. Seule l'incidence des AVC est diminuée de façon significative. Par contre, l'incidence des manifestations indésirables liées à l'intensification du traitement antihypertenseur a été multipliée par 2,5 environ.¹⁰

3) Cibles lipidiques

Le rôle de la dyslipidémie dans les complications CV du patient DT2 est bien documenté, ce qui a conduit à viser des valeurs de plus en plus basses pour le cholestérol total et LDL chez ce type de patient.^{1,3,30} Après la remarquable protection CV obtenue chez les patients DT2 avec la simvastatine 40 mg dans la Heart Protection Study³¹ et avec l'atorvastatine 10 mg dans l'étude CARDS (« Collaborative Atorvastatin Diabetes Study »),³² il est recommandé de prescrire une statine à tout patient DT2 considéré comme à haut risque CV. L'objectif est d'atteindre un taux de cholestérol LDL inférieur à 100 mg/dl en l'absence de maladie CV avérée et, idéalement, inférieur à 70 mg/dl en présence d'une maladie CV.^{1,3,30}

Les statines sont peu efficaces sur la dyslipidémie caractéristique du syndrome métabolique, comprenant une élévation des concentrations de triglycérides (> 150 mg/dl) et un abaissement du taux de cholestérol HDL (< 40 mg/dl chez l'homme et < 45 mg/dl chez la femme). Pourtant de nombreuses études épidémiologiques ont démontré que cette dyslipidémie était hautement athérogène, en particulier chez le patient DT2.³³ Les fibrates, en particulier, le fénofibrate, améliorent davantage ce type de profil lipidique que les statines.³³

L'étude FIELD (« Fenofibrate Intervention and Events Lowering in Diabetes ») a comparé l'incidence des événements coronariens et CV chez 4.895 patients DT2 traités par fénofibrate (forme micronisée, 200 mg/jour) et chez 4.900 patients traités par placebo.³⁴ Après un suivi de 5 années, le groupe fénofibrate ne présente pas moins d'événements coronaires (critère d'évaluation primaire) ni de réduction significative de la mortalité CV ou

de la mortalité totale. Par contre, il présente significativement moins d'infarctus myocardiques non mortels, d'événements CV en général et de procédures de revascularisation coronaire ou de tous types (critères d'évaluation secondaire). Le fait que davantage de patients du groupe placebo aient reçu une statine durant l'étude pourrait avoir masqué une partie de l'effet favorable du fénofibrate sur les complications de macroangiopathie.³⁵ Une analyse post-hoc de FIELD chez les patients DT2 avec un taux de triglycérides > 204 mg/dl et un taux de cholestérol HDL < 42 mg/dl a montré une diminution de 27 % du critère d'évaluation primaire (P = 0,005), confirmant avec le fénofibrate des résultats comparables obtenus avec le gemfibrozil dans la « Helsinki Heart Study » et avec le bézafibrate dans la « Bezafibrate infarction Prevention Study ».³⁶ Les résultats d'ACCORD ont le mérite de confirmer ces résultats, cette fois dans ce sous-groupe particulier pré-spécifié au départ, avec une baisse de 31 % du critère composite principal (contrastant avec la diminution de seulement 8 % dans la cohorte entière).¹¹ Une méta-analyse récente a confirmé l'efficacité des fibrates comme médicaments protecteurs CV.³⁷ En analysant 18 essais cliniques comportant 45.058 participants (non nécessairement avec un DT2), ce travail de compilation a démontré une réduction de 10 % des événements CV majeurs (P = 0,048) et une diminution de 13 % des événements coronariens (P < 0,0001), mais pas de protection en ce qui concerne les AVC, la mortalité CV ou la mortalité toutes causes. Sans doute, les fibrates, et plus particulièrement le fénofibrate, mériteraient-ils un essai clinique spécifiquement réalisé dans une population DT2 combinant hypertriglycéridémie et cholestérol HDL bas, le groupe cible par excellence.³⁶

4) Recommandations pratiques

Les résultats des trois bras de l'étude ACCORD, publiés successivement⁹⁻¹¹ ont soulevé beaucoup de discussions en ce qui concerne la meilleure façon de protéger le patient DT2 contre les accidents CV.³⁸ Encore faut-il maintenant tirer les enseignements de cet essai clinique de façon à formuler des recommandations à l'intention des praticiens.³⁹⁻⁴¹

En ce qui concerne l'intensification du contrôle glycémique du patient DT2, il convient, avant tout, d'insister sur l'intérêt d'individualiser l'approche plutôt qu'appliquer des règles de façon systématique et aveugle.⁴² Les résultats de l'étude ACCORD, et des autres études récentes comme ADVANCE et VA-Diabetes, indiquent qu'il faut être prudent chez les patients âgés, ayant déjà une longue durée d'évolution de la maladie, à risque élevé d'hypoglycémie et/ou présentant des stigmates de neuropathie autonome CV et/ou avec antécédents CV.¹⁴⁻¹⁷ Chez ce type de patients, il convient certainement de privilégier une valeur cible d'HbA_{1c} de 7 % plutôt qu'une valeur de 6,5 % et a fortiori de 6 % (comme cela

avait été tenté dans ACCORD). Par contre, chez le patient plus jeune, dans les premières suivant le diagnostic de DT2 ou présentant des stigmates de microangiopathie, et sans risque important d'hypoglycémie grave, il conviendra sans doute d'essayer d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible, pour freiner l'évolution de la maladie (réduction de la glucotoxicité) et la progression des lésions microvasculaires. Les analyses post-hoc d'ACCORD indiquent, par ailleurs, qu'avoir un taux d'HbA_{1c} élevé et ne pas l'améliorer suffisamment malgré une intensification du traitement sont deux facteurs de risque importants de mortalité.

En ce qui concerne le contrôle de la pression artérielle, les valeurs cibles recommandées actuellement peuvent sans doute être conservées, à savoir inférieures à 130/80 mm Hg.^{1,3} Intensifier le traitement pour abaisser la PAS en dessous de 120 mm Hg ne semble guère avoir de sens au vu des résultats d'ACCORD. En effet, les avantages sont inexistantes, sauf pour la prévention des AVC, et le risque de manifestations indésirables n'est pas négligeable. Si le patient présente une insuffisance rénale débutante, l'intérêt d'abaisser la PAS en dessous de 120 mm Hg devrait être confirmé dans une nouvelle grande étude spécifiquement consacrée à ce type de patients.

Enfin, en ce qui concerne le traitement hypolipédiant, les résultats de l'étude ACCORD confirment les résultats de FIELD³⁴ et ne plaident pas pour la combinaison systématique de fénofibrate aux patients DT2. Néanmoins, la porte reste ouverte pour le sous-groupe (environ 17 % de la population d'ACCORD) combinant une hypertriglycéridémie et un taux de cholestérol HDL particulièrement bas. Par ailleurs, les résultats finaux du fénofibrate sur les complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie) chez les patients DT2 sont attendus avec intérêt et pourraient ouvrir de nouvelles perspectives quant à l'utilisation des fibrates en diabétologie.^{11,34,36}

CONCLUSION

L'étude ACCORD était une étude très ambitieuse puisqu'elle comptait répondre simultanément à trois questions importantes concernant les modalités de prise en charge des patients DT2. Au vu des résultats, force est de constater qu'aucune des tentatives d'intensification de la prise en charge n'a été accompagnée d'une réduction du critère CV composite choisi comme critère de jugement principal, de la mortalité CV ou de la mortalité totale. Compte tenu de la recommandation d'une approche intégrée multi-risques, il aurait été intéressant de pouvoir disposer des résultats d'une analyse comparant le pronostic de sujets

qui auraient bénéficié d'une triple intensification par rapport à celui de ceux qui auraient été dans le groupe standard pour les 3 types d'intervention. Cependant, le schéma du protocole de l'étude ACCORD (« double 2 x 2 factorial design ») ne rend pas possible ce type de comparaison.

Cet essai clinique d'envergure a déjà soulevé de nombreuses interrogations et discussions au cours des 24 derniers mois et continuera certainement à le faire dans les prochaines années, après la publication récente des analyses post-hoc du bras « glucose » et des résultats finaux des bras « pression artérielle » et « lipides ». En ce qui concerne ces derniers, il est sans doute important d'insister sur le fait que les patients de l'étude ACCORD étaient déjà remarquablement bien contrôlés, tant sur le plan de la pression artérielle que de la cholestérolémie, ce qui peut expliquer, en partie au moins, la difficulté (et finalement l'échec) de démontrer un effet positif d'une intensification supplémentaire du traitement. Il ne faudrait pas, en effet, que ces résultats négatifs d'ACCORD incitent le clinicien de terrain à un certain laxisme dans les objectifs fixés pour la prise en charge des patients DT2. C'est d'autant plus vrai que ces patients, de mieux en mieux protégés vis-à-vis d'une mort prématurée d'origine CV, sont à risque de développer des complications de microangiopathie susceptibles d'hypothéquer aussi leur qualité et leur espérance de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ryden 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.
2. 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.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. Diabetes Care 2010; 33 (Suppl 1): S11-S61.
4. 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: 566-71.
5. Scheen AJ, Paquot N. Quelle nouvelle donne pour soigner les patients diabétiques de type 2 ? Médecine des Maladies Métaboliques 2009; 3: 141-6.

6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-76.
8. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 2008: 358, 580-91.
9. ** The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
10. ** ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
11. ** ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
12. 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 (Suppl 12A): 21i-33i.
13. Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99 (Suppl 12A):44i-55i.
14. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al. Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège* 2008; 63: 511-8.
15. Egli M, Ruiz J. Diabétologie. *Rev Med Suisse* 2009; 5: 101-5.
16. * Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 2009; 52: 1219-26.
17. Havas S. The ACCORD Trial and control of blood glucose level in type 2 diabetes mellitus: time to challenge conventional wisdom. *Arch Intern Med* 2009; 169: 150-4.
18. * Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 721-7.
19. * Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.

20. * Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b5444. doi: 10.1136/bmj.b5444.
21. * Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 983-90.
22. * Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care* 2010 Mar 9. [Epub ahead of print].
23. Boyko EJ. Editorial. ACCORD glycemia results continue to puzzle. *Diabetes Care* 2010; 33: 1149-50.
24. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, et al. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010; 42: 305-15.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
26. Mourad JJ, Le Jeune S. Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress. *J Hypertens* 2008; 26 (Suppl): S7-13.
27. Safar M, Thijs L, Staessen JA. Etude Syst-Eur : analyse des benefices de la nitrendipine chez les patients diabétiques de type 2 hypertendus. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96: 768-71.
28. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
29. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'oro R, Mancia G. The "J Curve" Problem Revisited: Old and New Findings. *Curr Hypertens Rep* 2010 ; Jun 5. [Epub ahead of print].
30. Tomkin GH. Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. *Diabetes Care*; 2008: 31 (Suppl 2), S241-8.
31. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 361: 2005-16.

32. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
33. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (10 Suppl): 1K-34K; *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319-35.
34. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al ; the FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
35. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet* 2005; 366: 1829-31.
36. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP. Implications of the ACCORD Lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i). *Curr Med Res Opin* 2010; May 19. [Epub ahead of print].
37. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875-84.
38. Nilsson PM. ACCORD and risk-factor control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362: 1628-30.
39. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 859-71.
40. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1421-5.
41. Wysham CH. New perspectives in type 2 diabetes, cardiovascular risk, and treatment goals. *Postgrad Med* 2010; 122: 52-60.
42. Benhalima K, Standl E, Mathieu C. The importance of glycemic control: how low should we go with HbA_{1c}? Start early, go safe, go low. *J Diabetes Complications* 2010; May 10. [Epub ahead of print].

IMPLICATIONS CLINIQUES

- 1) Viser un taux d'HbA_{1c} inférieur à 6 % chez les patients DT2 est sans doute irréaliste et potentiellement dangereux, au moins chez les patients à plus haut risque d'hypoglycémie,

notamment ceux qui ont une durée de diabète supérieure à 10 ans et/ou une neuropathie autonome CV et/ou une coronaropathie sous-jacente.

- 2) L'objectif en terme d'HbA_{1c} doit être ajusté de façon individuelle, en évaluant bien le rapport bénéfices/risques chez chaque patient, mais sans tomber dans un laxisme autorisant une inertie face à un mauvais contrôle.
- 3) Chez des patients DT2 déjà raisonnablement bien contrôlés sur le plan tensionnel, l'essai d'abaisser la PAS en dessous de 120 mm Hg n'apporte pas de bénéfice complémentaire par rapport à abaisser cette valeur en dessous de 140 mm Hg, sauf pour ce qui concerne le risque d'AVC.
- 4) L'ajout éventuel de fénofibrate pour réduire le risque résiduel sous statine chez le patient DT2 ne doit éventuellement être considéré que chez les patients qui combinent une hypertriglycéridémie avec un taux de HDL fortement abaissé. Cette combinaison, par ailleurs bien tolérée, mériterait assurément d'être évaluée dans un essai clinique recrutant spécifiquement ce type de patients.

QUESTION A CHOIX MULTIPLE

Dans la grande étude ACCORD de prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2

- a) L'intensification du traitement hypoglycémiant a entraîné une augmentation significative de la mortalité cardio-vasculaire
- b) L'intensification du traitement hypoglycémiant a réduit significativement l'incidence des infarctus non mortels
- c) L'abaissement de la pression artérielle systolique en dessous de 120 mm Hg a augmenté significativement le risque d'accidents vasculaires cérébraux
- d) L'adjonction de fénofibrate à une statine a réduit significativement la mortalité d'origine cardio-vasculaire

Réponses correctes : a et b

Tableau 1 : Principaux résultats d'efficacité dans les trois bras de l'étude ACCORD. Les résultats sont exprimés sous forme de hasard ratio (HR) des événements enregistrés dans le groupe intensif par rapport aux événements répertoriés dans le groupe standard (avec l'intervalle de confiance à 95 % entre parenthèses).

	ACCORD- Glucose (n = 10.251)	ACCORD- Pression (n = 4.733)	ACCORD- Lipides (n = 5.518)
Suivi médian (années)	3,5	4,7	4,7
Composite primaire (*)	0,90 (0,78-1,04) P = 0,16	0,88 (0,73-1,06) P = 0,20	0,92 (0,79-1,08) P = 0,32
Décès toutes causes	1,22 (1,01-1,46) P = 0,04	1,07 (0,85-1,35) P = 0,55	0,91 (0,75-1,10) P = 0,33
Décès d'origine CV	1,35 (1,04-1,76) P = 0,02	1,06 (0,74-1,52) P = 0,74	0,86 (0,66-1,12) P = 0,26
Infarctus non mortels	0,76 (0,62-0,92) P = 0,004	0,87 (0,68-1,10) 0,25	0,91 (0,74-1,12) 0,39
AVC non mortels	1,06 (0,75-1,50) P = 0,74	0,59 (0,39-0,89) P = 0,01	1,17 (0,76-1,78) P = 0,48

(*) Critère composite primaire : infarctus non mortels + accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels + décès d'origine cardio-vasculaire (CV).