

✗ **Le diabétique: un patient à haut risque cardiovasculaire et rénal**

✓ **Etude ADVANCE: méthodologie et résultats**

→ **Quels enseignements tirer de l'étude ADVANCE en pratique clinique?**

F. DIEVART
Clinique Villette,
DUNKERQUE.



L'étude ADVANCE: méthodologie et résultats

L'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diami-croN 30 mg Controlled Evaluation*) est un essai thérapeutique ayant deux objectifs :

- évaluer si l'addition d'un traitement antihypertenseur (une association fixe d'un IEC et d'un diurétique, en l'occurrence le perindopril et l'indapamide) aux traitements en cours chez des diabétiques de type 2, indépendamment de leur statut tensionnel initial, permet de réduire le risque d'événements macro- et microvasculaires,
- évaluer si un contrôle glycémique strict à base de gliclazide 30 mg avec comme objectif d'atteindre une cible d'HbA1c inférieure à 6,5 %, permet de réduire le risque d'événements macro- et microvasculaires.

Les résultats de la première évaluation (le bras pression artérielle de l'étude) ont été présentés début septembre 2007 lors des sessions scientifiques de l'European Society of Cardiology (ESC), en même temps que leur publication en ligne dans le *Lancet*. Il est prévu que les résultats de la deuxième évaluation (le bras glycémie de l'étude) soient présentés en septembre 2008, lors de sessions scientifiques de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD).

■ METHODES DE L'ETUDE ADVANCE BRAS PRESSION ARTERIELLE

En ayant pour objectif d'évaluer l'effet de l'association fixe perindopril/indapamide sur le pro-

gnostic de diabétiques de type 2, l'étude ADVANCE s'appuie sur un schéma simple : elle a randomisé des diabétiques de type 2 afin qu'une moitié reçoive cette association fixe, et l'autre moitié un placebo.

L'hypothèse sur laquelle repose cette étude est qu'un abaissement de la pression artérielle, même si elle n'est pas initialement élevée, chez des diabétiques de type 2, doit permettre de réduire le risque d'événements macrovasculaires et microvasculaires. Les diabétiques de type 2 ont en effet un risque macro- et microvasculaire supérieur à celui des non diabétiques, et il a été démontré une relation linéaire et sans seuil entre le risque de survenue de tels événements et les chiffres de pression artérielle.

1. – Choix de la méthode

Afin de répondre avec le plus de pertinence possible aux questions posées et évaluer les deux stratégies thérapeutiques prédéfinies, les auteurs de l'étude ADVANCE ont construit leur essai thérapeutique en plan factoriel :

- Une première stratégie a évalué, en double aveugle contre placebo, l'effet de l'ajout systématique d'une association fixe d'antihypertenseurs (un IEC, le perindopril, et un diurétique, l'indapamide) en termes de prévention macro- et microvasculaire, cette évaluation étant faite quel que soit le niveau tensionnel à l'inclusion dans l'étude.

- La deuxième stratégie évaluée, compare (en ouvert, selon un protocole PROBE) un contrôle usuel de la glycémie à un contrôle plus intensif à base d'un sulfamide (le gliclazide 30 mg) avec pour cible une HbA1c inférieure à 6,5 %.

2. – Choix du traitement

Il semble vraisemblable que les auteurs de l'étude ADVANCE aient voulu tout à la fois garantir une diminution prolongée et effective des chiffres tensionnels et permettre aux diabétiques enrôlés de bénéficier d'un bloqueur du système rénine-angiotensine. Le choix d'une association fixe d'un IEC (le perindopril) et d'un diurétique (l'indapamide) est donc normal et logique.

La plupart des diabétiques recevant aujourd'hui un traitement par un bloqueur du système rénine-angiotensine, il fallait résoudre le problème de l'ajout d'une association fixe comprenant un IEC et d'un traitement en cours pouvant comprendre un IEC. La solution adoptée a été simple : le perindopril a une efficacité antihypertensive avérée à 4 mg/j, et optimale à 8 mg/j, et l'association fixe évaluée comprenant du perindopril à 4 mg, il était possible aux investigateurs de prescrire à leurs patients un IEC, à condition que ce fût du perindopril et sans dépasser 4 mg par jour.

De ce fait, les patients du groupe placebo pouvaient recevoir un IEC (à condition que ce soit du perindopril jusqu'à 4 mg/j) et ceux du groupe qui recevrait le traitement évalué pouvaient également recevoir un IEC (à condition que ce soit du perindopril, sans dépasser 4 mg/j).

A l'inclusion dans le groupe traitement évalué, la posologie du perindopril pouvait alors atteindre 8 mg/j.

Une indication formelle pour un traitement par IEC autre que le perindopril constituait donc un critère de non inclusion. En d'autres termes, l'utilisation d'un autre IEC que le perindopril en ouvert n'était donc pas permise ; en revanche, celle d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 l'était. L'utilisation d'un diurétique

POINTS FORTS

L'essai thérapeutique ADVANCE démontre que chez des diabétiques de type 2, âgés d'au moins 55 ans, l'ajout, indépendamment des chiffres tensionnels initiaux, d'un traitement associant un IEC et un diurétique, en l'occurrence le perindopril et l'indapamide, permet de réduire significativement le risque d'événements macro- et microvasculaires et de diminuer la mortalité totale et cardiovasculaire.

thiazidique n'était pas permise non plus puisque contenu dans l'association fixe évaluée.

3. – Choix des événements évalués

L'objectif de l'étude ADVANCE étant l'évaluation de l'effet de la stratégie perindopril/indapamide sur la prévention des complications chez des diabétiques de type 2, les critères retenus ont été :

- les événements macrovasculaires : IDM non fatals, AVC non fatals ou décès d'origine cardiovasculaire,
- les événements microvasculaires : survenue ou aggravation d'une néphropathie ou d'une rétinopathie.

Il était initialement prévu que cette étude ait deux critères principaux indépendants mais, en cours d'étude, lorsqu'il est apparu que l'incidence des événements de chacun de ces critères était moindre que celle anticipée, il a été décidé que le critère principal comprendrait la somme des événements macro- et microvasculaires précédemment définis. De plus, la durée du suivi a été prolongée de 12 mois pour le bras pression artérielle.

Les critères secondaires comprenaient la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, les événements coronaires majeurs (incluant les décès de cause coronaire et les morts subites, ainsi que les infarctus du myocarde non fatals), l'ensemble des événements coronaires (événements coronaires majeurs, infarctus du myocarde silencieux, revascularisations coronaires, hospitalisations pour angor instable), les événements cérébrovasculaires majeurs (décès par maladie cérébrovasculaire, AVC non fatals), l'ensemble des événements cérébrovasculaires (événements cérébrovasculaires majeurs, accidents ischémiques transitoires, hémorragies sous-arachnoïdiennes).

4. – Choix de la population étudiée

Les investigateurs ont choisi d'inclure des diabétiques à risque élevé d'événements macro- et microvasculaires et ils ont établi les critères d'inclusion suivants :

- **Un diabète de type 2 connu diagnostiqué après l'âge de 30 ans.**
- **Un âge au moins égal à 55 ans.**
- **Un facteur de risque cardiovasculaire parmi les suivants :**
 - un antécédent d'événement cardiovasculaire majeur (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, hospitalisation pour un accident ischémique transitoire, hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire, amputation consécutive à une maladie vasculaire),
 - un antécédent de maladie microvasculaire majeur (microalbuminurie, rétinopathie diabétique proliférative, photocoagulation rétinienne thérapeutique, œdème maculaire, cécité monoculaire consécutive au diabète),
 - tabagisme en cours,
 - cholestérolémie totale supérieure à 2,34 g/L (6,0 mmol/L),
 - HDL-cholestérol inférieur à 0,39 g/L (1 mmol/L),
 - microalbuminurie,
 - ancienneté du diabète supérieure à 10 ans,
 - âge supérieur à 65 ans.

Il n'y avait pas de valeurs de pression artérielle spécifiques pour l'inclusion ou l'exclusion.

5. – Choix de la stratégie de traitement

Les patients éligibles dans l'étude étaient inclus dans une phase de pré-randomisation pendant laquelle ils recevaient une association fixe de perindopril à 2 mg et d'indapamide à 0,625 mg (commercialisée en France sous le nom de Preterax).

Tous les autres traitements étaient maintenus mais les patients recevant un IEC différent du perindopril avaient leur IEC arrêté pour recevoir en ouvert du perindopril à 2 ou 4 mg/j.

Après vérification de l'observance et de la tolérance de l'association fixe, les patients étaient randomisés pour recevoir en double aveugle, soit un placebo, soit l'association fixe à la même posologie. Après 3 mois de suivi, la posologie de l'association fixe était doublée (perindopril : 4 mg et indapamide 1,25 mg, ce qui correspond à l'administration de l'association fixe commercialisée en France sous le nom de Bipreterax).

Un schéma thérapeutique simple. Aux traitements habituellement prescrits chez les diabétiques, a été ajouté :

- l'association fixe perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (Preterax) pendant 3 mois,
- puis ensuite l'association fixe perindopril 4 mg/indapamide 1,25 mg (Bipreterax).

■ RESULTATS DE L'ETUDE ADVANCE-BRAS PRESSION ARTERIELLE

1. – Conduite de l'étude

L'étude a été menée dans 215 centres de 20 pays. A partir de juillet 2001, 12877 patients ont été inclus dans la phase de pré-randomisation parmi lesquels 13,5 % sont sortis de l'étude, répartis comme suit : 2,1 % pour faible observance, 1,8 % pour une toux, 0,8 % pour une fatigue ou une hypotension, 1 % pour effet indésirable possible, 0,2 % pour effet indésirable sérieux.

Ce sont donc 11 140 patients qui ont été randomisés dans l'essai, dont le suivi a été arrêté en juin 2007. Le suivi moyen a été de 4,3 ans.

2. – Caractéristiques des patients

Les caractéristiques principales des patients inclus sont rapportées dans les *tableaux I et II* : l'âge moyen était de 66 ans, un tiers des patients avaient une maladie cardiovasculaire et leur HbA1c était de 7,5 %.

Dans le groupe placebo, l'incidence annuelle des événements du critère principal macrovasculaire a été de 2,16 % et celle des événements microvasculaires de 2 %.

	Groupe actif (n = 5 569)	Groupe contrôle (n = 5 571)
Age	66 ans	66 ans
Femmes	43 %	43 %
Antécédent de maladie cardiovasculaire	32 %	32 %
Antécédent d'infarctus du myocarde	12 %	12 %
Antécédent d'AVC	9 %	9 %
Antécédent de maladie microvasculaire	10 %	10 %
Antécédent de macroalbuminurie	4 %	4 %
Antécédent de maladie oculaire microvasculaire	7 %	7 %
Pression artérielle systolique	145 mmHg	145 mmHg
Pression artérielle diastolique	81 mmHg	81 mmHg
Hypertension artérielle traitée	68 %	69 %
Fumeurs actifs	14 %	16 %
Cholestérolémie totale	2,02 g/L	2,02 g/L
HDL-cholestérolémie	0,50 g/L	0,50 g/L
HbA1c	7,5 %	7,5 %
Indice de masse corporelle	28 kg/m ²	28 kg/m ²

Tableau I : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ADVANCE.

	A l'entrée dans l'essai		A la fin du suivi	
	Groupe actif	Groupe contrôle	Groupe actif	Groupe contrôle
Perindopril	9 %	8 %	45 %	55 %
Autre IEC	34 %	35 %	5 %	5 %
ARA 2	5 %	6 %	10 %	13 %
Bêtabloquants	24 %	25 %	31 %	35 %
Antagonistes calciques	30 %	32 %	32 %	43 %
Thiazidiques	14 %	15 %	3 %	5 %
Autres diurétiques	11 %	10 %	14 %	16 %
Antihypertenseur	75 %	75 %	74 %	83 %
Aspirine	44 %	44 %	56 %	55 %
Autres antiagrégants plaquettaires	4 %	5 %	6 %	6 %
Statines	28 %	29 %	44 %	45 %
Autres hypolipémiants	9 %	8 %	8 %	7 %
Gliclazide LM	8 %	8 %	47 %	46 %
Autres sulfamides	64 %	63 %	31 %	32 %
Metformine	61 %	60 %	69 %	72 %
Hypoglycémiant oraux	91 %	91 %	90 %	91 %
Insuline	1 %	1 %	33 %	30 %

Tableau II : Traitements des patients dans l'étude ADVANCE à l'entrée dans l'étude et à la fin du suivi.

3. – Résultats sur les chiffres de pression artérielle

La pression artérielle était en moyenne à 145/81 mmHg à l'inclusion et a été, dans le bras actif par rapport au bras contrôle, en moyenne **significativement plus basse durant l'essai de 5,6 mmHg pour la pression systolique** (IC 95 % : 5,2-6,0 ; $p < 0,0001$) et **de 2,2 mmHg pour la pression diastolique** (IC 95 % : 2,0-2,4 ; $p < 0,0001$).

4. – Résultats sur les critères principaux

L'étude montre un bénéfice significatif de la stratégie thérapeutique évaluée : dans le groupe sous traitement actif par rapport au groupe sous placebo, il y a eu **une diminution significative de la somme des événements macro- et micro-vasculaires**.

La réduction relative du risque a été de 9 % (IC 95 % : 0 à 17), sans diminution significative de chacun de ces critères pris séparément, soit un taux d'événements macrovasculaires de 8 % (IC 95 % : -4 à 19) et d'événements microvasculaires de 9 % (IC 95 % : -4 à 20).

5. – Résultats sur les critères secondaires

La mortalité totale a été significativement réduite de 14 % (IC 95 % : 2 à 25), **de même que la mortalité cardiovasculaire de 18 %** (IC 95 % : 2 à 32).

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le **tableau III**.

6. – Résultats en fonction des chiffres de pression artérielle à l'inclusion

L'effet du traitement sur le critère principal associant les événements macro- et microvasculaires est apparu homogène sur l'ensemble des sous-groupes analysés et notamment que les patients aient à l'inclusion une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou inférieure à 140 mmHg, qu'ils soient hypertendus ou non (critère seuil : 140/90 mmHg), ou qu'ils reçoivent ou non du perindopril en ouvert.

► Hypertension artérielle et diabète

	Groupe actif (n = 5569)		Groupe placebo (n = 5571)		Réduction relative du risque	IC 95 %
	n	%	n	%		
Événements macro- et microvasculaires	861	15,5	938	16,8	9 %	0 à 17
Événements macrovasculaires	480	8,6	520	9,3	8 %	-4 à 19
Événements microvasculaires	439	7,9	477	8,6	9 %	-4 à 20
Mortalité totale	408	7,3	471	8,5	14 %	2 à 25
Décès cardiovasculaires	211	3,8	257	4,6	18 %	2 à 32
Décès non cardiovasculaires	197	3,5	212	3,8	8 %	-12 à 24
Événements coronaires totaux	468	8,4	535	9,6	14 %	2 à 24
Événements coronaires majeurs	265	4,8	294	5,3	11 %	-6 à 24
Autres événements coronaires	283	5,1	324	5,8	14 %	-1 à 27
Événements cérébrovasculaires totaux	286	5,1	303	5,4	6 %	-10 à 20
Événements cérébrovasculaires majeurs	215	3,9	218	3,9	2 %	-18 à 19
Autres événements cérébrovasculaires	79	1,4	99	1,8	21 %	-6 à 41
Événements rénaux totaux	1243	22,3	1500	26,9	21 %	15 à 27
Apparition ou aggravation d'une néphropathie	181	3,3	216	3,9	18 %	-1 à 32
Apparition d'une microalbuminurie	1094	19,6	1317	23,6	21 %	14 à 27
Événements oculaires totaux	2531	45,4	2611	46,9	5 %	-1 à 10
Apparition ou aggravation d'une rétinopathie	289	5,2	286	5,1	-1 %	-18 à 15
Détérioration visuelle	2446	43,9	2514	45,1	5 %	-1 à 10

Tableau III : Résultats principaux de l'étude ADVANCE.

■ SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE ADVANCE-BRAS PRESSION ARTÉRIELLE

L'étude ADVANCE repose sur un principe simple : évaluer l'effet d'un traitement antihypertenseur, une association fixe comprenant un IEC et un diurétique sur le pronostic macro- et microvasculaire de diabétiques de type 2.

Son résultat est aussi clair que son principe : administrer l'association fixe perindopril/indapamide à des diabétiques de type 2, même considérés comme non hypertendus, permet de diminuer tout à la fois :

- le risque d'événements macro- et microvasculaires,
- la mortalité totale,
- la mortalité cardiovasculaire.

Bibliographie

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: 829-40.

ADVANCE Management Committee. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens*, 2001; 19 (suppl.): S21-28.

ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE: Lessons from the run-in phase of a large study in type 2 diabetes. *Blood Pressure*, 2006; 15: 340-6.

CHALMERS J, PERKOVIC V, JOSHI R, PATEL A. ADVANCE: breaking new ground in type 2 diabetes. *J Hypertens*, 2006; 24 (suppl.): S22-8.

PATEL A, CHALMERS J, POULTER N. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease. *J Hum Hypertens*, 2005; 19 Suppl. 1: S27-32.

ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med*, 2005; 22: 882-8.

Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens*, 2001; 19 (suppl.): S21-8.

Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicroN MR controlled evaluation. *Diabetologia*, 2001; 44: 1118-20.