✘ 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 ?

P.J. GUILLAUSSEAU
Service de Médecine B,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Quels enseignements conclure de l'étude ADVANCE en pratique clinique ?

Alors que la prévalence du diabète de type 2 croît en France et dans le monde de manière épidémique et que la prise en charge multifactorielle de la maladie est de mieux en mieux appliquée, l'étude ADVANCE propose une stratégie thérapeutique supplémentaire et nouvelle qui permet de réduire l'apparition de complications micro-et macrovasculaires (-9 %), la mortalité globale (-14 %) et cardiovasculaire (-18 %), les événements coronaires (-14 %) et les événements rénaux (-21 %).

Cette stratégie simple à appliquer et bien tolérée consiste à adjoindre au traitement antérieur l'association fixe perindopril + indapamide avec une titration automatique, que les patients soient hypertendus ou non. Son application à large échelle devrait permettre d'améliorer l'espérance de vie des diabétiques de type 2.

En ce début du troisième millénaire, le diabète de type 2 est devenu un véritable problème mondial de Santé publique, et les autorités de santé l'ont placé au rang des priorités. Ce problème est lié à la "flambée épidémique" de la maladie, qui suit elle-même l'urbanisation croissante, l'augmentation régulière du poids et le vieillissement de la population. De 135 millions de diabétiques dans le monde en 1995, le nombre attendu sera de 300 millions en 2030 [1]. En France, la prévalence du diabète traité par médicaments était de 3,6 % en 2005, dont 92 % de diabète de type 2. En 2007, le nombre de diabétiques connus ou ignorés atteint probablement les 3 millions [2].

La conséquence de cette flambée épidémique est l'explosion attendue du nombre de décès liés au diabète et de complications cardiovasculaires, rénales, etc. [3]. L'objectif du traitement des patients atteints de diabète de type 2 est ainsi la prévention primaire et/ou secondaire de la surmortalité et des complications à long terme, microvasculaires et cardiovasculaires, à l'origine de morts subites et/ou prématurées et de handicaps sévères qui altèrent profondément la qualité de la vie.

Le rationnel de la prévention des complications repose sur les résultats d'études d'intervention. Ces études sont le fondement des recommandations de bonne pratique médicale proposées par les Sociétés savantes (American Diabetes Association, IDF, ALFEDIAM) et les agences gouvernementales de santé (ANAES, AFSSAPS) [4].

Les résultats du bras "pression artérielle" de l'étude ADVANCE viennent d'être publiés [5]. Ils représentent une nouvelle étape et donc un nouveau progrès dans la prise en charge multifactorielle du diabète de type 2, en attendant en 2008 les résultats du bras contrôle glycémique. L'importance de ces résultats est telle qu'ils vont modifier notre pratique clinique.

PREMIERES ETAPES

Le début du traitement "moderne" du diabète de type 2 remonte à la fin des années 90, avec la

publication des résultats d'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), conçue au cours des années 70. A cette date, la recherche d'un équilibre glycémique le plus proche possible de la normale ne faisait guère l'unanimité, et la correction simultanée des facteurs de risque vasculaire associés (pression artérielle, paramètres lipidiques, tabagisme, anomalies de l'hémostase) commençait à peine à être ébauchée.

Le versant "glycémique" de l'UKPDS a comparé l'effet d'un traitement intensif de l'hyperglycémie à celui d'un traitement conventionnel [6]. La différence entre l'HbA1c moyenne des deux groupes, équilibre glycémique intensif et prise en charge conventionnelle, était de 0,9 % pour une durée d'étude en moyenne de 10 ans, avec un effet significatif modeste (-12 %) sur l'ensemble des événements liés au diabète, en rapport avec la réduction des complications microvasculaires, l'effet sur les complications coronaires et vasculaires et sur la mortalité étant faible.

Le versant "tensionnel" comparait, chez les patients hypertendus inclus dans UKPDS, l'effet d'un traitement antihypertenseur intensif par IEC ou bêtabloquant à celui d'un traitement non intensif (sans IEC ni bêtabloquant) sur le développement des complications micro- et macrovasculaires [7]. Les objectifs étaient l'obtention d'une pression artérielle inférieure à 150-85 mmHg dans le groupe strict et à 180-105 mmHg dans le groupe témoin.

Après 8,4 ans de suivi, les différences moyennes de pression artérielle systolique et diastolique obtenues entre les deux groupes étaient respectivement de 10 mmHg et de 5 mmHg. Une réduction significative des complications microvasculaires et macrovasculaires et de la mortalité fut observée dans le groupe contrôle tensionnel strict.

L'étude UKPDS apporta ainsi la preuve de l'efficacité de la diminution de la pression artérielle pour prévenir et réduire les complications des diabétiques de type 2 hypertendus, sans effet seuil.

CONTROLE TENSIONNEL : AUTRES ETUDES ET CONCLUSIONS

Les autres études d'intervention [8] chez les diabétiques de type 2 hypertendus, MICRO-HOPE notamment [9], ont confirmé les bénéfices vasculaires observés dans UKPDS. Ces données ont conduit aux conclusions du JNC VII [10], qui ont été reprises par les recommandations françaises de 2006 [4]. Les IEC diminuent la progression de la rétinopathie et de la néphropathie diabétique, réduisent l'albuminurie, et sont préconisés en première ligne dans le diabète de type 2. L'association de deux médicaments ou plus est préconisée pour atteindre un objectif de 130/80 mmHg. Néanmoins, cet objectif n'était alors démontré par aucune étude.

INTERVENTIONS LIPIDIQUES ET PLAQUETTAIRES : ETAPES SUPPLEMENTAIRES

L'efficacité pour réduire le risque de complications de la correction des anomalies des lipides plasmatiques par les statines a été ultérieurement démontrée chez les diabétiques de type 2 [11, 12]. L'adjonction systématique d'une faible dose d'un antiagrégant plaquettaire (aspirine, 75-100 mg/jour) a été proposée, conséquence des résultats de multiples études, colligés dans la méta-analyse de l'Antiplatelet Trialist's Collaboration qui indique une réduction moyenne de 17 % du nombre d'événements coronaires et cardiovasculaires chez les patients traités [13].

ETAPE SUIVANTE : APPROCHE MULTIFACTORIELLE

La suite logique de l'approche préventive des complications était de corriger simultanément les facteurs modifiables à l'origine des complications, hyperglycémie, hypertension artérielle, anomalies lipidiques et plaquettaires et tabagisme. L'étude STENO 2, dont les résultats ont été publiés en 1999 et 2003 [14, 15], est l'application de ce principe, fondée sur une stratégie

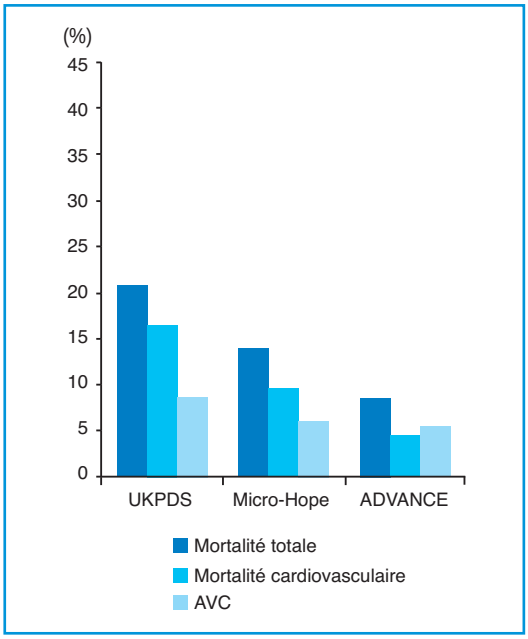

Fig. 1 : *Taux de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire* et d'accidents vasculaires cérébraux observés dans les groupes témoins des études UKPDS, MICRO-HOPE et ADVANCE [5, 7, 9]. *Dans UKPDS, la mortalité cardiovasculaire représente les 2/3 de la mortalité liée au diabète" [7].*

pas à pas, le traitement étant ajusté selon l'atteinte ou non d'objectifs thérapeutiques (rigoureux) prédéfinis. Cette étude est l'une des références qui ont conduit à la rédaction des recommandations récentes, et représentait jusqu'à ce jour le traitement optimal des diabétiques de type 2. C'est le point de départ des patients de l'étude ADVANCE. Dans STENO 2, le traitement de l'HTA (objectif pour la pression artérielle < 130-80 mmHg) comportait des IEC dans tous les cas, associés si besoin à différentes classes d'antihypertenseurs (diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques).

L'étude STENO 2 a permis de franchir un nouveau pas dans la prise en charge du diabète de type 2, car elle a défini les méthodes et les axes de travail à développer au quotidien. Elle constitue ainsi la base des recommandations de bonne pratique destinées à améliorer le pronostic cardiovasculaire et la durée de vie de tous les patients diabétiques. Les patients inclus dans l'étude ADVANCE étaient pris en charge de manière conforme aux enseignements de STENO 2 (***tableau I***).

	UKPDS [6, 7]	MICRO-HOPE [9]	ADVANCE [5]	France 2005 (ENTRED) [16]
PA finale (mmHg) dans le bras actif	145/82	139/77	136/73	-
IEC dans le bras témoin	Non	Non	60 %	57 % (IEC + sartans)
Prescription de statines (bras actif/témoin)	Non	22 % statines + fibrates	44 %/45 %	40,3 %
Antiagrégants plaquettaires dont aspirine faible dose (bras actif/témoin)	Non		62 %/61 % 56 %/55 %	32,2 % 25,6 %
HbA1c (fin du suivi) (bras actif/témoin)	8,3 %	9,5 %	6,9 %/6,9 %	-

Tableau I : *Différences entre les études UKPDS, MICRO-HOPE et ADVANCE, et état des lieux en France en 2005 [16].*

ADVANCE : UNE NOUVELLE STRATEGIE

ADVANCE [5] est une étude différente par la population à laquelle elle s'adresse, avec un taux de mortalité et d'événements beaucoup plus faible que dans UKPDS et dans MICRO-HOPE (***fig. 1***). En effet, les patients inclus bénéficiaient déjà de la prise en charge multifactorielle telle qu'elle découle des recommandations. Leurs caractéristiques à l'inclusion (HbA1c en moyenne à 7,5 %, pression artérielle moyenne 145-81 mmHg) et la qualité de leur prise en charge sont meilleurs que les résultats observés en pratique quotidienne, et notamment en France (***tableau I***) [16].

ADVANCE est aussi et surtout une étude différente par sa stratégie thérapeutique originale :
– le traitement antihypertenseur s'ajoute aux traitements précédents,
– les patients reçoivent l'association fixe perindopril + indapamide qu'ils soient ou non hypertendus, sans objectif tensionnel, à raison d'un comprimé par jour de Preterax pendant 3 mois, avec une titration automatique après 3 mois à un comprimé de Bipreterax par jour pendant le reste de l'étude,
– les patients du groupe témoin reçoivent des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC et ARA II) (***tableau I***).

LES ENSEIGNEMENTS D'ADVANCE

ADVANCE apporte une réponse précise à différentes questions, qui vont modifier les comportements thérapeutiques chez les patients atteints de diabète de type 2 :

>>> ***L'amélioration du contrôle de la pression artérielle par la stratégie consistant à prescrire en systématique l'association fixe perindopril + indapamide en plus du traitement à visée cardiovasculaire défini par STENO 2 permet-elle une diminution plus importante des événements micro- et macrovasculaires ?***

Alors que les investigateurs ont renforcé le traitement antihypertenseur dans le groupe placebo, la prescription systématique de l'association fixe perindopril + indapamide a permis une diminution supplémentaire de 5,6 mmHg pour la systolique et de 2,2 mmHg pour la diastolique pour atteindre en moyenne, au cours du suivi, 134,7/74,8 mmHg vs 140,3/77,0 mmHg dans le groupe placebo. Cette plus grande efficacité sur les chiffres tensionnels, ajoutée aux propriétés spécifiques de cette association fixe sur l'arbre vasculaire, est associée à une réduction importante et significative des événements micro- et macrovasculaires (-9 %). On observe aussi une diminution impressionnante de la mortalité toutes causes confondues (-14 %), de la mortalité cardiovasculaire (-18 %), des événements coronaires (-14 %) et des événements rénaux (-21 %).

>>> ***Les bénéfices d'une stratégie comportant l'administration systématique d'une association fixe perindopril + indapamide sont-ils observés indépendamment du niveau initial de la pression artérielle, normale ou non ?***

La stratégie d'une prescription systématique en plus du traitement habituel de l'association fixe perindopril + indapamide à tous les diabétiques de type 2, âgés de plus ou de moins de 65 ans, hommes ou femmes, hypertendus ou non, bien équilibrés ou non sur le plan glycémique (HbA1c supérieure ou inférieure à 7,5 %) fait la preuve de son efficacité dans tous les cas. Il en est de même que les patients aient ou non des antécédents d'hypertension.

>>> ***La prescription en plus du traitement habituel de l'association fixe perindopril + indapamide est-elle bien tolérée ?***

L'étude ADVANCE montre que la prescription systématique de l'association fixe perindopril + indapamide à des diabétiques de type 2 hypertendus ou non est bien tolérée (hypotension et sensations lipothymiques 1,2 vs 0,4 % dans le groupe témoin). La toux est peu fréquente, comme dans UKPDS (3,3 % vs 1,3 % chez les témoins). L'observance thérapeutique, que l'on sait directement influencée par la tolérance du traitement, est élevée.

>>> ***L'étude ADVANCE apporte-t-elle la validation de l'objectif tensionnel des recommandations, soit 130/80 mmHg ?***

ADVANCE est la première étude qui valide l'objectif tensionnel des recommandations, 130/80 mmHg.

CONCLUSION

Il faudra encore attendre 1 an et la réunion annuelle de l'EASD à Rome pour connaître les résultats portant sur la recherche d'un équilibre glycémique strict (HbA1c inférieure à 6,5 %) avec le gliclazide 30 LM (Diamicron 30 mg), et l'effet additif ou synergique de la normalisation tensionnelle-normalisation glycémique.

L'étude ADVANCE permet de conclure qu'il est pertinent d'ajouter de manière systématique à l'approche thérapeutique multifactorielle actuelle qui vise à améliorer la durée de vie et à prévenir les complications cardiovasculaires et rénales chez les diabétiques de type 2 l'association fixe perindopril + indapamide, que les patients soient hypertendus ou non. ■

Bibliographie

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004 ; 27 : 1 047-53.

2. Virally M, Blickle JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus : epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab,* 2007 ; 33 : 231-44.

3. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes : are we doing enough ? *Diabetes Metab*, 2003 ; 29 : 6S9-6S18.

4. Type 2 diabetes treatment : French recommendations for good practice. AFSSAPS-HAS. 2006. *Diabetes Metab*, 2006 ; 32 : 643-8.

5. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet,* 2007 ; 370 : 829-40.

6. 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 : 837-53.

7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ*, 1998 ; 317 : 703-13.

8. Vijan S, Hayward R. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus : blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities for diabetes care. *Ann Intern Med*, 2003 ; 138 : 593-602.

9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000 ; 355 : 253-9.

10. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7 Report) *JAMA*, 2003 ; 289 : 2 560-72.

11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003 ; 361 : 2 005-16.

12. Colhoun HM, Betteridge BJ, 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.

13. Antithrombotic Trialists'Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2003 ; 324 : 71-86.

14. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999 ; 353 : 617-22.

15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 383-93.

16. Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? *Prat Organ Soin*s, 2007 ; 38 : 1-12.