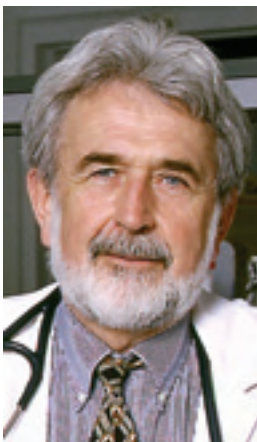


Études ADVANCE et ACCORD sur le diabète de type 2

diminuer le taux d'hémoglobine glyquée à 6,5 % ?

Photo : Production multimédia CHUM



D^r Pavel Hamet

Doit-on tenter d'abaisser le taux d'hémoglobine glyquée à 6,5 % ou moins chez les patients atteints de diabète de type 2 ? C'est dangereux, selon les résultats de l'étude ACCORD, qui révèlent que cette diminution accroît le taux de décès¹. Par contre, cette baisse est bénéfique d'après l'essai clinique ADVANCE, qui montre qu'elle réduit les risques de néphropathie². Quelle étude croire ?

En fait, les deux essais cliniques ont le même objectif, mais divergent par leur protocole. « Dans ACCORD,

le but était de diminuer la glycémie le plus rapidement possible. Les investigateurs utilisaient tous les médicaments un peu en même temps pour y parvenir. Ils recouraient très tôt à l'insuline et employaient des sécrétagogues et les thiazolidinédiones. Ils s'attaquaient ainsi à la même cible de trois manières. Dans notre étude, par contre, l'objectif était de réduire la glycémie sur une longue période de temps », explique le D^r Pavel Hamet, l'un des chercheurs-clés de l'étude ADVANCE.

Dans l'étude ACCORD, les effets indésirables du traitement intensif ont été importants : multiplication du nombre d'hypoglycémies, prise substantielle de poids et rétention hydrique fréquente. « À cause de tous ces facteurs pris ensemble, ce régime n'est peut-être pas bon pour une personne fragile », indique le D^r Hamet.

Étude ADVANCE

L'étude ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicrom Modified Released Controlled Evaluation*) comprenait 11 140 sujets atteints de diabète de type 2. La moitié des participants, choisis au hasard, ont eu un traitement intensif comprenant de la gliclazide (à libération modifiée) pour réduire leur taux d'hémoglobine glyquée à 6,5 % ou moins*. « Cet hypoglycémiant oral est très doux. Nous avons augmenté lentement les doses pour atteindre le maximum et seulement après, lorsque ce n'était pas suffisant, nous avons ajouté d'autres médicaments », explique le D^r Hamet, qui était entre autres membre du comité de gestion et du comité de la maîtrise glycémique de l'essai ADVANCE. Les sujets recevaient ainsi au besoin de la metformine, puis une thiazolidinédione, de l'acarbose et, enfin, de l'insuline. Dans le groupe témoin, la glycémie à atteindre était celle des lignes directrices nationales. Au Canada, l'un des 20 pays participants, le taux d'hémoglobine glyquée visé était de 7 %.

Après un suivi médian de cinq ans, le taux d'hémoglobine glyquée moyen est descendu à 6,5 % dans le groupe traité intensivement et à 7,3 % dans le groupe témoin. Le taux de complications macrovasculaires et microvasculaires importantes a été réduit de 10 % chez les sujets sous thérapie intensive par rapport aux participants témoins (18,1 % contre 20,0 % ; $P = 0,01$) (tableau). Ce critère d'évaluation

1. 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 : 2545-59.

2. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560-72.

* Cette étude faisait partie d'un essai clinique plus large qui évaluait aussi l'effet de la réduction de la pression artérielle. La moitié des patients, choisis au hasard, prenaient parallèlement une association de périmopril et d'indapamide pour réduire leurs chiffres tensionnels et l'autre moitié un placebo.

Tableau. Comparaison des études ADVANCE et ACCORD

Caractéristiques et résultats	Étude ADVANCE	Étude ACCORD
Nombre de sujets	11 140	10 251
Caractéristiques :		
⊗ âge moyen	66 ans	62 ans
⊗ hémoglobine glyquée de base	7,5 %	8,1 %
Durée médiane du suivi	5 ans	3,4 ans
Critère d'évaluation principal	Ensemble des complications macrovasculaires et microvasculaires importantes	Ensemble des IM et des AVC non mortels et des décès de nature cardiovasculaire
Patients touchés par le critère d'évaluation principal		
⊗ groupe avec traitement intensif	18,1 %	6,9 %
⊗ groupe témoin	20,0 %	7,2 %
⊗ <i>P</i>	0,01	0,16 (NS)
Glycémie visée :		
⊗ groupe avec traitement intensif	≤ 6,5 % ou moins	< 6 %
⊗ groupe témoin	Selon les lignes directrices	De 7,0 à 7,9 %
Glycémie médiane atteinte :		
⊗ groupe avec traitement intensif	6,4 %	6,4 %
⊗ groupe témoin	7,0 %	7,5 %
Taux de décès		
⊗ groupe avec traitement intensif	8,9 %	5,0 %
⊗ groupe témoin	9,6 %	4,0 %
⊗ <i>P</i>	0,28 (NS)	0,04
Hypoglycémies graves		
⊗ groupe avec traitement intensif	2,7 %	16,2 %
⊗ groupe témoin	1,5 %	5,1 %
⊗ <i>P</i>	< 0,001	< 0,001

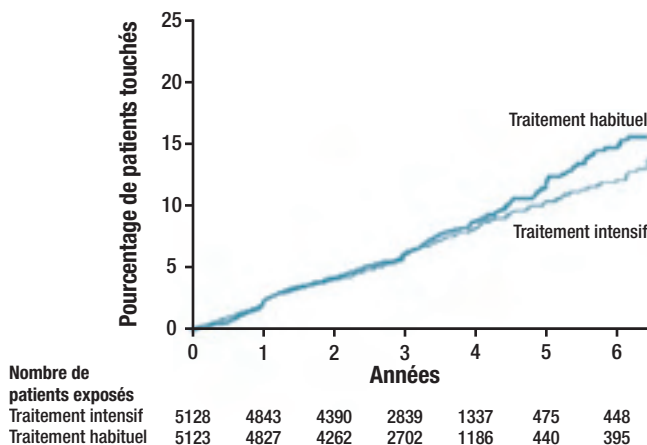
IM : infarctus du myocarde ; AVC : accidents vasculaires cérébraux ; NS : non significatif

principal comprenait les décès dus à des causes cardiovasculaires, les infarctus du myocarde et

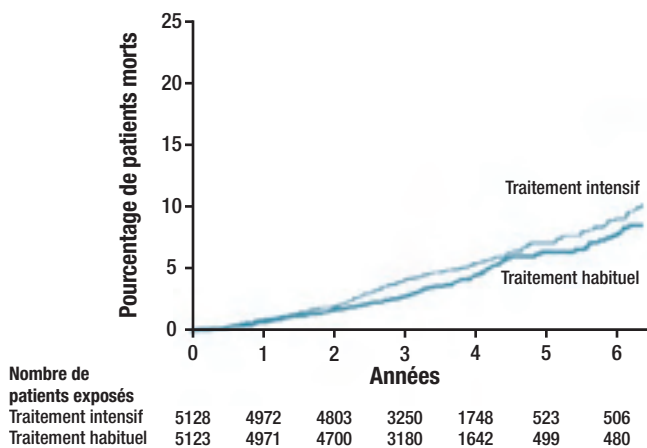
les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels, ainsi que l'apparition ou l'aggravation

Figure. Courbes de Kaplan-Meier concernant le critère d'évaluation principal et le taux de décès total

A. Critère d'évaluation principal



B. Taux de décès total



Source : 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 : 2554. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

de la néphropathie ou de la rétinopathie. La baisse de l'ensemble du taux de ces complications vasculaires est surtout due à la diminution de 21 % du taux de néphropathie qui apparaissaient ou s'aggravaient (4,1 % contre 5,2 % ; $P = 0,006$).

Le jeu en vaut-il la chandelle ?

Du côté des inconvénients, le traitement intensif a été associé à un taux accru d'hypoglycémies

(2,7 %) par rapport à la thérapie habituelle (1,5 %). Par ailleurs, la normalisation de la glycémie n'a pas eu d'effets bénéfiques sur la rétinopathie, sur les complications cardiovasculaires ni sur le taux de mortalité.

Est-ce qu'une baisse de 10 % du taux de complications vasculaires, principalement due aux néphropathies, n'est pas modeste comme résultat ? Cela vaut-il vraiment la peine de réduire le taux d'hémoglobine glyquée à 6,5 % ? Les éditorialistes du *New England Journal of Medicine* ne semblent pas le penser. La cible la plus appropriée pour l'hémoglobine glyquée doit rester 7 %, estiment les **D^{rs} Robert Dluhy et Graham McMahon**, échaudés par les résultats de l'étude ACCORD. Les deux médecins recommandent plutôt de se concentrer sur les autres facteurs de risque³.

Le D^r Hamet est en complet désaccord avec les éditorialistes. À ses yeux, une réduction de 21 % du taux d'apparition ou d'aggravation de la néphropathie reste un gain important. « Je suis conscient que l'infarctus du myocarde est important, mais éviter la dialyse l'est aussi. Je ne comprends pas que l'on puisse banaliser la maladie rénale. »

Avec l'amélioration des traitements, la manière d'évaluer une thérapie antidiabétique doit par ailleurs être modifiée. « Quand la glycémie est quasi normale, les complications prennent plus de temps à se

développer. La distinction entre problèmes microvasculaires et macrovasculaires était probablement plus vraie à l'époque où le traitement des patients n'était pas optimal. On voyait alors une différence quand on diminuait le taux l'hémoglobine glyquée de 9 % à 8 %.

3. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008 ; 358 ; 2630-3.

Par contre, quand on baisse ce taux de 7 % à 6,5 % la situation est différente. On peut encore diminuer le taux d'AVC et de complications de ce genre, mais il faut beaucoup plus d'années pour le prouver », indique le chercheur.

Étude ACCORD

L'essai clinique ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), pour sa part, rassemblait 10 251 sujets qui ont été répartis au hasard en deux groupes. Le premier a reçu un traitement intensif pour réduire le taux d'hémoglobine glyquée sous 6,0 % (*tableau*)[†]. Le second suivait un traitement standard qui devait lui permettre d'atteindre un taux de 7,0 % à 7,9 %.

Après un suivi moyen de 3,5 ans, les chercheurs ont mis fin au traitement intensif à cause du plus haut taux de mortalité qui lui était associé. Ainsi, 5 % des sujets de ce groupe sont décédés contre 4 % dans le groupe témoin ($P = 0,04$) (*figure*). Cela équivalait à une mort supplémentaire par 95 patients traités pendant 3,5 ans.

La baisse du taux sanguin de glucose a été particulièrement rapide dans le groupe sous traitement intensif. En quatre mois, le taux d'hémoglobine glyquée est passé de 8,1 % à 6,7 %, pour atteindre 6,4 % au bout d'un an. Les participants ainsi traités ont eu, au cours de l'étude, trois fois plus d'hypoglycémies graves que les sujets témoins : 16,2 % contre 5,1 %.

« Même si les patients avaient plusieurs hypoglycémies sérieuses, les chercheurs ne modifiaient pas leur traitement. Chaque fois qu'une hypoglycémie grave se produit, la pression artérielle grimpe et le cœur subit une décharge de catécholamines. Une étude encore non publiée faite sur des vétérans diabétiques révèle que les sujets décédés dans le groupe sous traitement intensif avaient subi davantage d'hypoglycémies graves au cours des trois mois précédant leur mort. Je pense qu'il faut éviter ces chutes trop importantes de glycémie », estime le D^r Hamet.

[†] L'étude ACCORD comportait deux autres volets en plus de celui sur la glycémie. Environ la moitié des patients participaient au volet sur l'hypertension, destiné à étudier les bienfaits d'une pression inférieure à 120 mm Hg, et l'autre moitié au volet sur la lipidémie qui étudiait les avantages du fénofibrate.

Outre les hypoglycémies, le traitement intensif a causé d'autres effets indésirables : gain de poids et rétention de liquide. « Trente pour cent de ces patients ont eu une augmentation de plus de 10 kg. Dans notre étude, les sujets traités intensivement ont pris moins de un kilo de plus que le groupe témoin », précise l'endocrinologue.

Les patients traités intensivement n'ont par ailleurs pas été statistiquement moins touchés par le critère d'évaluation principal de l'étude ACCORD, qui était l'apparition d'infarctus du myocarde et d'AVC non mortels ou encore de morts dues à des complications cardiovasculaires. Par rapport au traitement standard, la thérapie intense n'a commencé à peine à être bénéfique qu'après trois ans (*figure*).

Le traitement optimal actuel

Que faut-il retenir des études ACCORD et ADVANCE ? « La bonne nouvelle de ces essais cliniques est que le taux de mortalité actuel des diabétiques a diminué de trois à quatre fois comparativement à il y a à peine une génération. Donc, l'ensemble des médicaments que prennent les diabétiques, que ce soit les statines, les antiplaquettaires ou tous les autres, leur permettent de vivre plus longtemps », met en perspective le D^r Hamet. Les sujets ont également subi moins de complications vasculaires que ce qu'avaient prévu les chercheurs.

Maintenant comment faut-il traiter les patients diabétiques ? Doit-on dorénavant viser un taux d'hémoglobine glyquée de 6,5 % ? C'est l'objectif que se fixe le D^r Hamet dans sa pratique. « Je dis au patient que l'on a démontré que si l'on parvient à un taux de 6,5 %, on diminue les risques de problèmes rénaux de 20 %. J'essaie toutefois de réduire la glycémie du patient de façon douce et progressive avec le moins d'hypoglycémies possible. » Sur le plan de la pression artérielle, le D^r Hamet rappelle qu'il faut viser une pression systolique de 135 mm Hg. La branche de l'étude ADVANCE sur la pression artérielle montre qu'un traitement comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, comme le périndopril, et un diurétique, comme l'indapamide, réduit les complications vasculaires et le taux de mortalité. 📖