

Les grands essais actuels de contrôle intensifs de la glycémie dans le diabète de type 2



Pierre-Jean Guillausseau (AIHP 1973) Chef du Service de Médecine B, Hôpital Lariboisière
Professeur à l'Université Paris VII, Denis-Diderot

Les études d'intervention dont l'objectif était d'abaisser au long cours la glycémie moyenne dans le diabète de type 2 (DT2) et d'en évaluer l'effet sur les complications micro- et macrovasculaires se résument jusqu'à ces dernières années à UKPDS (1) et à Kumamoto (2). Ce dossier s'est enrichi récemment de trois grands essais, ADVANCE (3), ACCORD (4) et VADT (5). D'importantes différences de résultats et notamment de mortalité ont été observées entre ces différents essais et ont fait débat.

L'objet de cette revue est d'y apporter explication, notamment grâce à une lecture critique de ces essais, de leurs méthodologies et stratégies respectives et à la lumière des analyses complémentaires récemment publiées.

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon Modified Release Controled Evaluation)

Dans ADVANCE, étude multicentrique (Europe, Asie, et Amérique du Nord) ont été inclus 11 140 DT2, dans le but de déterminer si un contrôle glycémique intensif grâce à une stratégie thérapeutique fondée sur une sulfonylurée, le gliclazide 30 LM, comparée à un stratégie conventionnelle, réduisait chez des DT2 à haut risque cardiovasculaire (CV) les complications micro- et macrovasculaires (Tableau I). Le critère principal comprenait les événements micro- et macrovasculaires majeurs (décès CV, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels, apparition ou aggravation d'une néphropathie et d'une rétinopathie. Les patients ont été randomisés en ouvert en traitement intensif (HbA1c cible $\leq 6,5\%$) fondé sur le gliclazide 30 LM, associé si besoin à d'autres antidiabétiques oraux, à l'insuline (basale puis intensifiée), ou traitement selon les recommandations (tableau I).

Après un suivi médian de 5 ans, l'HbA1c moyenne a été normalisée dans le groupe intensif (6,5% vs 7,3% dans le groupe témoin, $P < 0,001$), avec une décroissance progressive de l'HbA1c (7% à 6 mois vs 7,5% à l'inclusion). Le traitement du groupe intensif comportait en fin de suivi des antidiabétiques oraux dans 94% des cas (gliclazide 30 LM 90%, metformine 74%, glitazones 17%, acarbose 19%), et de l'insuline dans 40%. Le nombre d'hypoglycémies sévères était très faible (0,7/100 années-patients), sans décès ni séquelles.

Le critère principal a été atteint, avec dans le groupe intensif une réduction de l'ensemble des événements micro- et macrovasculaires majeurs de 10% ($P=0,013$), de l'ensemble des événements microvasculaires de 14% ($P=0,015$) et ($P=0,0121$) de l'apparition d'une protéinurie (>300 mg/24h) de 30%. Une tendance à une réduction de la mortalité CV de 12% ($P=0,12$) a été aussi observée.

Ces résultats, positifs en dépit d'une durée de suivi limitée (5 ans), contrastent avec ceux des deux autres essais.

Etude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

Dans ACCORD, étude randomisée multicentrique (USA et Canada) ont été inclus 10 251 DT2 à haut risque CV pour valider ou non l'hypothèse qu'un objectif d'HbA1c $< 6,0\%$ était plus efficace qu'un objectif compris entre 7,0% et 7,9% sur la morbi-mortalité CV (Tableau I). Le traitement du groupe intensif était agressif et très différent des recommandations de l'AFSSAPS-HAS (6). Les patients ont été surmédicamentés, avec 3 classes d'antidiabétiques oraux dans 59 % des cas et 4 ou 5 classes dans 10,5%. Les patients recevaient de la metformine dans 94% des cas, de la rosiglitazone dans 91%, des insulino-sécrétagogues dans 86% (glimepiride 78%, repaglinide 50%), une incrépine dans 18%, de l'insuline dans 77% (schéma basal-bolus 55%). Trois classes d'antidiabétiques oraux étaient associées à l'insuline dans 52% des cas et 4 ou même 5 dans 10%. Le critère primaire comportait les événements CV majeurs (décès CV, infarctus du myocarde et AVC non mortels). Les critères secondaires comportaient les décès toutes causes confondues, les événements CV majeurs, et les poussées d'insuffisance cardiaque, mortelles ou non mortelles.

Cet essai a été arrêté 18 mois plus tôt que prévu, en raison d'une augmentation du nombre de décès

Tableau I. Description des patients atteints de DT2 inclus dans ADVANCE, ACCORD et VADT

	ADVANCE (3)	ACCORD (4)	VADT (5)
Age moyen à l'inclusion (ans)	66	62	60,4
Durée diabète (ans)	8,5	10	11,5
Sex-ratio (% femmes)	42	39	3%
HbA _{1c}	7,2%	8,1%	9,4%
Pression artérielle (mm Hg)	145/81	136/77	132/70
Antécédents cardiovasculaires	32%	36%	40%

dans le groupe intensif. Dans le groupe intensif, l'HbA_{1c} a été rapidement abaissée, passant en 4 mois de 8,1 % à 6,7 % (7,5 % dans le groupe témoin). A un an, des taux stables de 6,4 % et de 7,5% ont été obtenus dans les 2 groupes et maintenus durant l'étude. Après un suivi moyen de 3,5 ans, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le critère primaire mais une augmentation de 22% des décès toutes causes confondues (5 vs 4%, P=0,04) et une augmentation de 35% des décès CV (2,6% vs 1,8%, P=0,02).

Des hypoglycémies sévères ont été observées dans 16,2 % des cas du groupe intensif, 10,5% nécessitant une assistance médicale (respectivement 5,1% et 3,5% dans le groupe témoin, P<0,001) (Tableau II), et une rétention hydrique dans 70 % des cas.

Veterans Affairs Diabetes Trial ou VA DT

VA DT a inclus 1791 DT 2 en échec des antidiabétiques oraux à dose maximale ou de l'insuline (Tableau I). Le traitement comportait metformine (60% dans le groupe intensif), glipepiride (58%), associés entre eux si besoin, rosiglitazone (65%), autres antidiabétiques oraux disponibles et insuline (85%). Une prise en charge optimisée de l'hypertension artérielle et des anomalies lipidiques était réalisée. Le critère primaire comprenait événements CV majeurs (décès CV, infarctus du myocarde et AVC non mortels, poussées d'insuffisance cardiaque), amputations et revascularisations.

Dès le 6^{ème} mois, l'HbA_{1c} était abaissée et stable dans le groupe intensif (6,9% vs 8,4% dans le groupe conventionnel). Après une durée de 5,6 ans, les résultats sur le critère principal sont négatifs : 235 événements (25,5%) dans le groupe intensif contre 264 (33,5%) dans le groupe conventionnel (risque relatif 0,88, P=0,14), sans excès significatif dans le groupe intensif de décès CV (RR 1,32, P=0,26) ni de décès toutes causes confondues (RR 1,07, P=0,62). Aucun bénéfice significatif ne fut noté non plus pour les atteintes microvasculaires rétinienues, rénales et nerveuses. Comme dans ACCORD, des hypoglycémies sévères fréquentes ont été observées dans le groupe intensif.

Discussion

Les résultats positifs de l'étude ADVANCE, avec une approche thérapeutique pragmatique conforme aux recommandations françaises de l'AFSSAPS et de l'HAS (6) confirment et prolongent les résultats de l'UKPDS, avec une influence plus importante du contrôle glycémique sur les complications micro - que macrovasculaires (1), et une tendance de 12% à une diminution de la mortalité CV. Rappelons qu'une durée de 18 à 20 ans a été nécessaire dans le post-UKPDS pour voir apparaître une diminution significative des décès CV et des infarctus du myocarde (7).

Contrastant avec ces résultats positifs, l'étude ACCORD a du être arrêtée en raison d'une augmentation des décès dans groupe intensif. Les résultats de VA DT vont dans le même sens, avec une tendance non significative à un excès des décès CV, mais la cohorte était sous-dimensionnée et il est impossible de ce fait d'observer une différence quelconque.

Pourquoi de telles différences entre ces études ? Les populations étudiées ne diffèrent guère à l'inclusion, et seules les stratégies thérapeutiques distinguent les trois essais (tableau I). Différentes pistes ont été explorées par des analyses a posteriori, mais celles-ci n'ont pas le même niveau de preuve.

La première piste, la plus plausible, est celle des hypoglycémies sévères (8), les différences de fréquences des hypoglycémies sévères entre études étant de même sens que les différences de mortalité (Tableau II) : fréquence élevée dans ACCORD (16,2% de patients avec un épisode au moins d'hypoglycémie sévère) (8), plus encore dans VADT (21,2%) (8)

Tableau 2. Equilibre glycémique dans les groupes intensifs, et fréquence des hypoglycémies sévères (8) et des décès dans ADVANCE, ACCORD et VADT g

	ADVANCE (3)	ACCORD (4)	VADT (5)
Objectif HbA _{1c}	≤ 6,5%	≤ 6,0%	≤ 6,0%
HbA _{1c} atteinte	6,5%	6,4%	6,9%
Vitesse de baisse de l'HbA _{1c}	progressive	rapide	rapide
% patients avec ≥ 1 épisode hypoglycémies sévères /étude (groupes intensif vs témoin)	Rares 2,7% vs 1,5%	Très fréquentes 16,2% vs 5,1%	Très fréquentes 21,2% vs 9,9%
Décès	- 7% P=0,28 (NS)	+ 20% P=0,04	+ 6,5% P=0,62 (NS)
Décès CV	- 12% P=0,12 (tendance)	+ 35% P=0,02	+ 25,8% P=0,38 (NS)

et très faible dans ADVANCE (2,7%), moindre que celle du bras conventionnel d'UKPDS (1). Les auteurs de VADT ont montré une multiplication du risque de décès par 4 en cas d'hypoglycémie sévère dans les 3 mois précédents (9), et l'étude post-hoc d'ACCORD (10) montre une augmentation de 41% de la mortalité chez les patients avec au moins un épisode d'hypoglycémie sévère. Dans ACCORD, le risque d'hypoglycémie sévère était plus élevé en cas de faible niveau d'études et de ressources, un âge avancé, une longue durée du diabète et une neuropathie. Le risque était doublé chez les patients traités par insuline (9).

Deuxième piste, la prise de poids dans le groupe intensif, en moyenne dans ACCORD de 3,5 kg (vs. 0,4 kg dans le groupe témoin) avec une prise de plus de 10 kg dans 27,8% des cas (14,1% dans le groupe témoin, P<0,001), de 4kg dans VADT (P=0,01), contrastant avec la stabilité du poids dans ADVANCE (perte moyenne de 1 kg dans le groupe témoin).

Troisième piste, la classe des médicaments utilisés. Dans ACCORD (11), il a été montré que le risque de décès était augmenté de 40% avec l'insuline (RR 1,40, P=0,0003), diminué de 21% avec les insulino-sécrétagogues (P<0,01) et non modifié par la metformine ou les glitazones. Rappelons que la stratégie du groupe intensif d'ADVANCE est fondée sur une SU, le Diamicon 30LM.

En conclusion, il est justifié, après les résultats d'ADVANCE, de viser une HbA_{1c} égale ou inférieure à 6,5% comme retenu par les recommandations (6). De fait dans ACCORD, une HbA_{1c} de moins de 7% n'est pas associée à la surmortalité (11). Des données a posteriori indiquent que l'objectif pourrait être assoupli chez des patients âgés et/ou fragiles, avec des calcifications coronaires en particulier comme montré dans VADT. Surtout, la stratégie thérapeutique employée pour atteindre cet objectif, choix des antidiabétiques utilisés notamment, doit être définie avec soin. Une stratégie progressive et prudente, prenant en compte l'alimentation et l'activité physique, comme celle d'ADVANCE, apporte le meilleur rapport bénéfice-risque.

Références

- 1) 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.
- 2) Schichiri M, Ohkubo Y, Kishikawa H, et al. *Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B21-B29.
- 3) 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.

4

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.

5) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2009; 360: 129-39.

6

Type 2 diabetes treatment: French recommendations for good practice. AFSSAPS-HAS. 2006. Diabetes Metab 2006; 32:643-6.

7) Holman RR, Paul SJ, Bethel MA, et al. *Ten-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008; 359: 1577-89.

8) Skyler J, Bergenstal R, Bonow RO, et al. *Intensive glycemic control and the prevention*

of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT trials. Circulation 2009;119:351-7.

9) Duckworth WC. *The VA Diabetes Trial. Cardiovascular outcomes by glycemic control treatment arm.* 68th Meeting of the American Diabetes Association. San Francisco 6-10 juin 2008.

10) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal R, et al. *The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study.* BMJ 2009;339:b4909 doi: 10.1136/bmj.b4909.

11) Riddle MC, Margolis KL, Ambrosius WT, et al. *Epidemiologic relationship 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.