

LU POUR VOUS

Coordination: Dr Jean Perdrix, PMU (Jean.Perdrix@chuv.hospvd.ch)

■ **Contrôle glycémique intensif du diabète de type 2: une réelle A(D)VANCE ou un profond (dés)ACCORD?**

La survenue de complications vasculaires est le principal déterminant de la survie des patients présentant un diabète de type 2 (DM2). Les études épidémiologiques ont montré une association entre le degré d'hyperglycémie, évalué par l'hémoglobine glyquée (HbA_{1C}), et ces complications. Bien que les études interventionnelles n'aient jamais démontré un réel impact du contrôle glycémique sur la mortalité, une réduction significative de l'HbA_{1C} est le but thérapeutique généralement admis. Mais jusqu'où faire baisser l'HbA_{1C}?

Deux études (ADVANCE et ACCORD) récemment publiées dans le *New England Journal of Medicine* ont évalué l'impact d'un contrôle glycémique intensif, avec «normalisation» de l'HbA_{1C}, sur le risque cardiovasculaire. Ces études randomisées et contrôlées ont chacune été réalisées sur un large collectif de patients avec DM2 (>10 000). Basées sur des approches médicamenteuses différentes, elles ont toutes deux comparé une stratégie intensive avec comme but une réduction de l'HbA_{1C} (ACCORD: <6,0% – ADVANCE: <6,5%) à une stratégie standard. Le paramètre principal d'étude, basé sur des définitions précises et évalué par des comités indépendants aveugles quant aux traitements alloués, était dans ACCORD le délai de survenue d'un événement vasculaire majeur composite (infarctus, AVC ou décès de cause cardiovasculaire), et dans ADVANCE le même paramètre d'étude combiné à des paramètres microvasculaires (développement d'une néphropathie ou d'une rétinopathie). Le suivi des patients, planifié sur la base d'un nombre d'événements prédéterminé, a été de 5,0 ans pour ADVANCE, mais de seulement 3,4 ans dans ACCORD, l'étude ayant été interrompue précocement sur la base d'une évaluation intermédiaire planifiée mettant en évidence une augmentation significative de la mortalité globale.

Les résultats d'ACCORD démontrent que le contrôle glycémique intensif ne modifie pas les événements cardiovasculaires majeurs étudiés, mais pourrait augmenter la mortalité globale. ADVANCE montre au contraire une diminution globale significative de 10% des événements micro et macrovasculaires étudiés, sans effet

sur la mortalité globale, l'essentiel de l'effet étant une diminution de la micro-angiopathie rénale.

Commentaire: Comment expliquer ces résultats contrastés? Plusieurs éléments peuvent être discutés. Ces études étaient menées par le NIH pour ACCORD, et par l'industrie pour ADVANCE: l'interprétation de résultats proches est souvent plus «enthousiaste» dans les études conduites par l'industrie. De plus, ACCORD s'est intéressée à un paramètre d'étude centré uniquement vers les intérêts du malade (*Vais-je mourir, faire un infarctus ou une attaque?*), alors qu'ADVANCE a également incorporé dans son analyse des paramètres intéressants plutôt les médecins (la micro-albuminurie va-t-elle diminuer ou la créatinine augmenter?), l'amélioration de ces paramètres étant l'effet principal démontré. L'arrêt de l'étude ACCORD sur la base d'une analyse intermédiaire reflète probablement une application très stricte du principe de précaution, plus fréquente dans les études institutionnellement fondées. Mais d'autres différences peuvent être mises en évidence: les patients d'ADVANCE étaient plus âgés (66 versus 62 ans), et le contrôle des autres facteurs de risque était moins strict (moins de statines, moins d'aspirine) que dans ACCORD, renforçant potentiellement l'effet du contrôle glycémique intensif. Les patients d'ACCORD recevaient plus souvent de la metformine, dont l'effet bénéfique a été démontré dans UKPDS*, mais également plus souvent des glitazones, potentiellement

associées à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire, avec un effet global de la combinaison difficile à débrouiller. Enfin, le but thérapeutique d'ACCORD était plus bas (HbA_{1C} < 6,0 versus 6,5%) avec une prescription plus fréquente d'insuline (dans les deux groupes), exposant les patients à des hypoglycémies et une prise pondérale, qui pourraient partiellement au moins expliquer l'augmentation de la mortalité.

Comment appliquer ces données à la prise en charge des patients avec DM2? Ces deux études ne remettent pas en doute l'intérêt du contrôle glycémique, mais démontrent surtout l'importance de l'association à une réduction des facteurs de risque cardiovasculaires. A lui seul, le contrôle glycémique intensif ne change probablement pas le pronostic cardiovasculaire global d'intérêt pour le patient avec un bon contrôle des autres facteurs de risque dans un délai de cinq ans, mais pourrait améliorer à plus long terme le pronostic chez les patients les moins bien contrôlés pour les autres facteurs de risque.

**Drs Julien Lambiel
et Thierry Fumeaux**
GHOL, Hôpital de Nyon

* United Kingdom Prospective Diabetes Study

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.

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.