

# Diabète de type 2 : les leçons des grands essais des années 2000. De l'intensification à la personnalisation.

Bertrand Cariou

L'année 2008 a marqué un tournant dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 (DT2) avec la publication des résultats de 3 grandes études d'intervention visant à évaluer l'efficacité d'une intensification de l'équilibre glycémique sur la prévention du risque cardiovasculaire : ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*) et VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) [1-3]. La même année, les résultats de l'extension de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ont été publiés [4]. L'ensemble de ces données a permis de reconsidérer la prise en charge du DT2, notamment en terme d'objectif glycémique, et a abouti à la publication d'un consensus commun d'experts des sociétés Américaines (ADA) et Européennes (EASD) [5], repris dans son intégralité par la Société Francophone du Diabète (SFD) [6]. Dans cette brève revue, nous discuterons les éléments clefs de ces différentes études qui ont abouti à la personnalisation de la prise en charge du DT2.

Le diabète est défini par l'association d'une hyperglycémie chronique à des complications microangiopathiques spécifiques (*i.e.* rétinopathie). Néanmoins, les maladies cardiovasculaires (CVs) représentent la cause principale de morbi-mortalité chez les patients DT2. Alors qu'il a pu être démontré qu'un traitement intensif de la

glycémie ( $HbA_{1c}$  : 7.0 vs 7.9% dans le bras contrôle) réduisait les complications microangiopathiques de 25% au bout de 10 ans de suivi dans l'étude UKPDS, il n'a pas pu être mis en évidence de réduction significative des événements macrovasculaires (même si une réduction proche de la significativité de 16% des infarctus du myocarde (IDM) a été obtenue dans le groupe intensif ;  $P=0.052$ ) [7]. De plus, une analyse épidémiologique de la cohorte des patients de l'étude UKPDS suggère que chaque diminution de 1% de l' $HbA_{1c}$  est associée à une réduction de 18% des événements CVs [8]. En terme de protection CV chez le patient DT2, il a été clairement démontré dans l'étude STENO-2 qu'une prise en charge multifactorielle des facteurs de risque CV, comprenant une prise en charge intensive de l'équilibre glycémique ( $HbA_{1c} < 6.5\%$ ), diminue de façon significative les événements CVs majeurs et la mortalité totale [9]. C'est dans ce contexte qu'ont été construits les grands essais cliniques que nous allons détailler.

## ACCORD, ADVANCE et VADT : les temps des désillusions

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion, les stratégies thérapeutiques, les niveaux d'équilibre glycémique, le contrôle des autres facteurs de risque CV et les résultats sur le critère primaire des études ACCORD, ADVANCE et VADT sont résumés dans la Tableau 1.

L'étude ACCORD a inclus 10 251 patients DT2 aux Etats-Unis et au Canada, en prévention secondaire CV (âgés de 40 à 79 ans) ou à haut risque CV (âgés de 55 à 79 ans, avec une athérosclérose infraclinique, une protéinurie, une hypertrophie ventriculaire gauche, ou au moins 2 autres facteurs de risque CV). Les patients ont été randomisés dans un bras intensif (objectif d' $HbA_{1c} < 6.0\%$ ) ou conventionnel ( $HbA_{1c}$  : 7.0 -7.9%), en utilisant une combinaison d'antidiabétiques oraux (ADOs) et d'insuline. Les patients étaient âgés de 62 ans en moyenne et avaient une durée moyenne de diabète de 10 ans, avec 35% de DT2 insulino-requérants à l'inclusion. A partir d'une  $HbA_{1c}$  de 8.1%, le groupe intensif a atteint une  $HbA_{1c}$  de 6.4% à 12 mois contre 7.5% dans le groupe contrôle. Ce contrôle glycémique intensif a été obtenu très rapidement (< 6 mois), au prix d'une insulinothérapie associée à de multiples ADOs (plus de la moitié des patients étaient sous insuline, metformine, sulfamides et rosiglitazone), d'une prise de poids significative (> 10 kgs chez 27.8% des patients) et d'un nombre plus élevé d'hypoglycémies sévères que dans le bras conventionnel [1]. En Février 2008, l'étude a été prématurément interrompue après 3.5 ans de suivi, à la demande du comité de surveillance indépendant, en raison d'un excès de mortalité dans le bras intensif : 257 décès vs 203 dans le bras contrôle, 1.41% vs 1.14% par an ; hazard ratio [HR] : 1.22 ; IC 95% : 1.01-1.46). Le critère primaire composite

**Table 1. Comparaison des études ACCORD, ADVANCE et VADT**

	ACCORD	ADVANCE	VADT
<b>Caractéristiques des patients à l'inclusion</b>			
Nombre	10 251	11 140	1791
Age moyen (année)	62	66	60
Durée du diabète (année)	10	8	11,5
Sexe H/F (%)	39/61	42/58	97/3
ATCD d'événements cardiovasculaires (%)	35	32	40
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32	28	31
HbA1c (%)	8.1	7,2	9,4
Sous insulinothérapie (%)	35	1,5	52
<b>Caractéristiques du protocole</b>			
Objectif d'HbA1c (CGI vs CGS)* (%)	< 6.0 vs 7.0-7.9	< 6.5 vs « recommandations locales »	< 6.0 (intervention si > 6.5) vs différence programmée de 1,5
Protocole du contrôle glycémique (CGI vs CGS)	Thérapies multiples dans les deux groupes	Thérapies multiples associées au glicazide vs thérapies multiples sans glicazide	Thérapies multiples dans les 2 groupes
<b>Caractéristiques de l'étude</b>			
Durée moyenne de suivi (année)	3.5 (terminée précocement)	5	5.6
Moyenne d'HbA1c obtenue (CGI vs CGS)	6.4 vs 7.5	6.3 vs 7.0	6.9 vs 8.5
Sous insuline à la fin de l'étude (CGI vs CGS) (%)	77 vs 55*	40 vs 24	89 vs 74
Sous TZD (CGI vs CGS) à la fin de l'étude (%)	91 vs 58*	17 vs 11	53 vs 42
Sous statine à la fin de l'étude (CGI vs CGS) (%)	88 vs 88*	46 vs 48	85 vs 83
Sous aspirine à la fin de l'étude (CGI vs CGS) (%)	76 vs 76*	57 vs 55	88 vs 86
Fumeurs à la fin de l'étude (%)	10	8	8
Moyenne de la PA à la fin de l'étude (mm Hg)			
CGI	126/67	136/74	127/68
CGS	137/68	138/74	125/69
Modification du poids (kg)			
CGI	+3.5	-0,1	+7.8
CGS	+0.4	-0,1	+3.4
Hypoglycémie sévère (≥1 durant l'étude) (%)			
CGI	16.2	2.7	21.2
CGS	5.1	1.5	9.9
<b>Critère principal de l'étude</b>	IDM non fatal, AVC non fatal, Décès CV	Evénements micro et macrovasculaires (IDM non fatal, AVC non fatal, Décès CV)	IDM non fatal, AVC non fatal, Décès CV, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, revascularisation
<b>Risque relatif pour le critère principal (IC 95 %)</b>	0.90 (0.78-1.04)	0.90 (0.82-0.98) macrovasculaire 0.94 (0.84-1.06)	0.88 (0.74-1.05)
<b>Risque relatif du taux de mortalité (IC 95 %)</b>	1.22 (1.01-1.46)	0.93 (0.83-1.06)	1.07 (0.81-1.42)

ATCD : antécédent ;  
 CV : cardiovasculaire ;  
 CGI : contrôle glycémique intensif ;  
 CGS : contrôle glycémique standard ;  
 IC : intervalle de confiance ;  
 IDM : infarctus du myocarde ;  
 IMC : indice de masse corporelle ;  
 TZD : thiazolidinediones

CV (IDM, accident vasculaire cérébral [AVC], décès CV) n'a pas été atteint, avec une réduction non significative de 10% (HR : 0.90, IC 95% : 0.78-1.04, P=0.16). Néanmoins, l'analyse en sous-groupe a démontré que le critère primaire était significativement réduit chez deux types de patients : i) ceux avec un déséquilibre glycémique modéré à l'inclusion ( $HbA_{1c} < 8.0\%$ ) et ii) ceux en prévention primaire CV. Il est également important de souligner que les IDM non fatals étaient significativement réduits de 24% dans le bras intensif (HR : 0.76, IC 95% : 0.62-0.92, P=0.004).

Les raisons de l'excès de mortalité observé dans ACCORD demeurent incertaines, même si les hypoglycémies sévères ont été suspectées [1,10]. La mortalité la plus élevée a été observée chez les patients du bras intensif ayant l' $HbA_{1c}$  la plus haute, suggérant chez ce groupe de patients que l'intensification du traitement a été à la fois inefficace et délétère [11]. Notamment, il a pu être démontré que les patients ayant eu une hypoglycémie sévère ont une mortalité CV et globale supérieure à ceux n'ayant pas eu de tels épisodes. La relation entre les hypoglycémies sévères et le bras de traitement est complexe dans ACCORD. En effet, la surmortalité liée aux hypoglycémies sévères est beaucoup plus importante dans le bras standard chez les patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie sévère. En tout état de cause, il n'a pas pu être mis en évidence de lien temporel direct entre la survenue des hypoglycémies et les décès.

L'étude ADVANCE a randomisé 11 140 patients DT2 en Europe, Australie/Nouvelle Zélande, Canada et Asie soit dans un bras de contrôle intensif de la glycémie (objectif  $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ ) ou dans un bras standard basé sur les recommandations locales en vigueur [2]. La stratégie d'intensification était basée sur l'emploi du gli-cazide, mais en association à d'autres anti-diabétiques ( $\approx 75\%$  des patients étaient sous metformine et  $\approx 40\%$  sous insuline en fin d'étude dans le bras intensif). Les participants d'ADVANCE étaient légèrement plus âgés, avec le même niveau de risque CV, que ceux d'ACCORD. En revanche, ils étaient moins évolués dans la maladie diabétique avec une durée de DT2 plus courte, une  $HbA_{1c}$  plus basse (7.2%) et l'absence

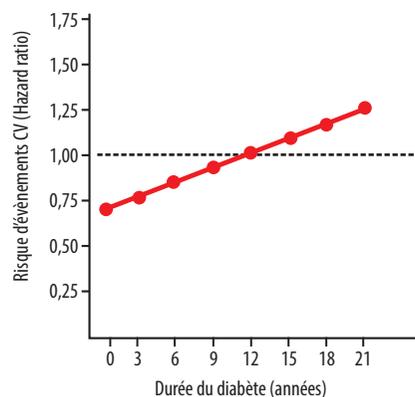


Figure 1. Risque de survenue des événements cardiovasculaires en fonction de la durée de diabète. Analyse post-hoc de l'étude VADT. Adapté de [12].

d'insulinothérapie à l'inclusion (Table 1). L'utilisation des statines et de l'aspirine était plus faible dans ADVANCE que dans ACCORD. Les valeurs d' $HbA_{1c}$  en fin d'étude étaient de 6.3% et 7.0% dans les groupes intensif et standard, respectivement. Fait important, la vitesse de décroissance de l' $HbA_{1c}$  était plus progressive dans ADVANCE que dans ACCORD. Le critère primaire, qui était un critère primaire composite de survenue d'événements microvasculaires (rétinopathie et néphropathie) et macrovasculaires (IDM, AVC, décès CV), a été atteint dans le groupe intensif avec une diminution significative de 10% (HR : 0.90, IC 95% : 0.82-0.98, P=0.01). Néanmoins, ce résultat est principalement lié à une diminution de la microalbuminurie, sans réduction significative des événements CV majeurs (HR : 0.94, IC 95% : 0.84-1.06, P=0.32). Il n'y a pas eu d'augmentation de la mortalité CV ou globale dans le bras intensif comparé au bras standard.

L'étude VADT, dite « des Vétérans », est une étude de plus petite taille (1791 sujets), qui a comparé un contrôle glycémique intensif ( $HbA_{1c} < 6.0\%$ ) à une prise en charge standard chez des patients DT2 franchement déséquilibrés à l'inclusion ( $HbA_{1c}$  moyenne : 9.4%) [3] (Table 1). L'écart d' $HbA_{1c}$  obtenu en fin d'étude a été le plus important des 3 études : 6.9% dans le groupe intensif vs 8.5% dans le groupe standard. Le critère primaire était un critère CV composite comprenant : IDM, AVC,

décès CV, revascularisation coronaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et amputation des membres inférieurs. Après un suivi moyen de 5.6 ans, le critère primaire n'a pas été atteint avec une diminution non significative de 12% dans le groupe intensif (HR : 0.88, IC 95% : 0.74-1.05, P=0.12). Il a été observé une tendance à l'augmentation des décès CVs dans le bras intensif (n=38 vs 29, NS). Une analyse post-hoc de VADT a démontré que la durée de diabète à l'inclusion était un élément clef de la protection CV induite par un contrôle intensif de la glycémie. En effet, seuls les patients ayant une durée de diabète < 12 ans tirent un bénéfice cardiovasculaire d'un traitement intensif de la glycémie [12] (Figure 1). Dans le même ordre d'idée, une étude ancillaire a démontré que seuls les patients n'ayant pas de lésion coronaire à l'inclusion, évaluée par un score calcique coronaire bas, bénéficient de la protection CV induite par le traitement intensif de la glycémie [13].

### L'héritage glycémique : la leçon de l'étude UKPDS « long-term »

Concernant le lien entre risque CV et cible glycémique, les données sont donc discordantes entre les observations épidémiologiques (association positive entre  $HbA_{1c}$  et risque CV) et les essais randomisés (absence de protection CV d'un traitement intensif de la glycémie).

Un très bon contrôle des autres facteurs de risque CV, notamment du LDL-cholestérol (LDL-Cs) par les statines, a pu contribuer à l'absence de mise en évidence d'un effet bénéfique du contrôle glycémique, comme cela a été observé récemment dans des essais d'intervention CV avec soit des médicaments comme la niacine ou le darapladib [14, 15] soit une prise en charge globale hygiéno-diététique centrée sur la perte de poids [16]. Ceci suggère qu'à l'ère des statines le bénéfice du traitement intensif de la glycémie sur le risque CV chez des patients en prévention secondaire demeure modeste.

Une méta-analyse réalisée avec les 4 grands essais randomisés (ACCORD, ADVANCE, VADT & UKPDS « long-term ») a démontré qu'un traitement inten-

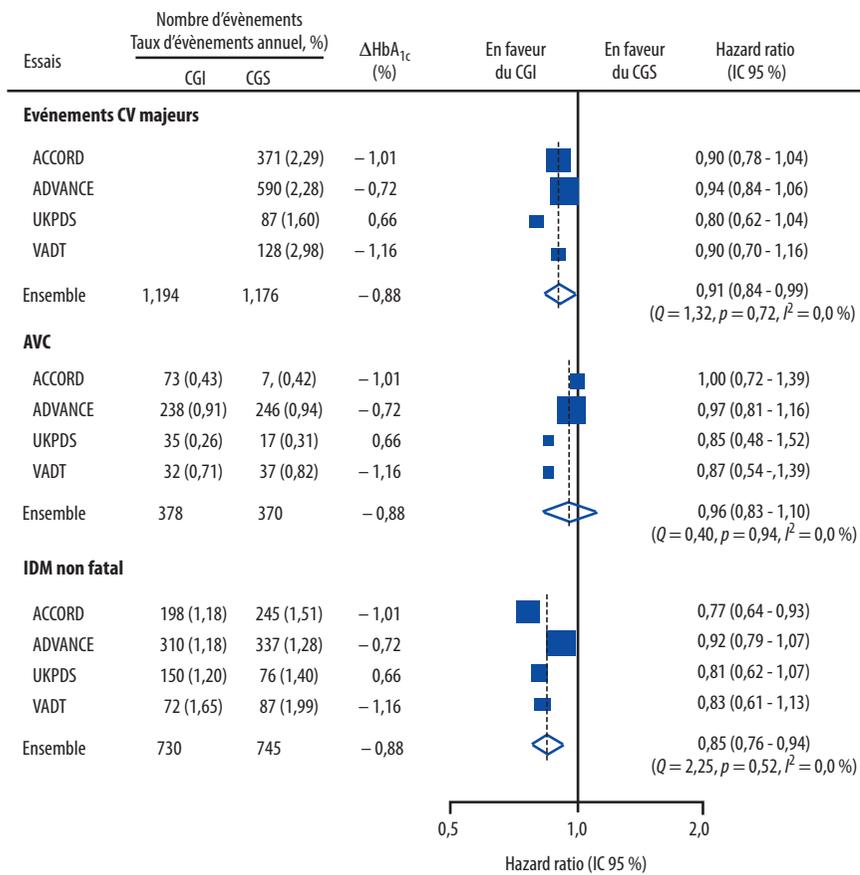


Figure 2. Effets d'un contrôle glycémique intensif (CGI) vs un contrôle glycémique standard (CGS) sur les complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Résultats de la méta-analyse incluant les études ACCORD, ADVANCE, VADT et UKPDS « long-term ». CV : cardiovasculaire ; IC : intervalle de confiance ; IDM : infarctus du myocarde. Adapté de (17).

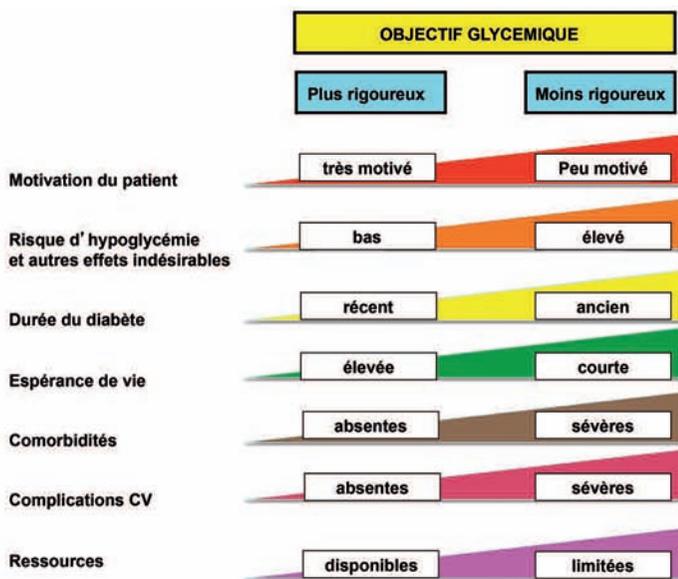


Figure 3 : Description des éléments de décision à utiliser pour déterminer la cible glycémique chez les patients diabétiques de type 2. Adapté de (6).

sif de l'équilibre glycémique s'accompagnait d'une diminution modeste (*i.e.* 9%) mais significative des événements CVs majeurs [17] (Figure 2). Ce résultat est surtout porté par une diminution significative de 15% des IDM non fatals, alors qu'il n'y a aucun effet bénéfique du traitement intensif sur le risque d'AVC non fatal ni de décès CV.

L'étude UKPDS « long-term » est une étude d'extension de suivi en ouvert par les médecins généralistes anglais des patients initialement randomisés dans l'UKPDS. Au bout de 1 an de suivi, les niveaux d'HbA<sub>1c</sub> étaient comparables dans les groupes précédemment intensifiés (sulfamides et/ou insuline) et standard et les chiffres, et ce jusqu'à la fin de la période de suivi [4]. A la fin de la période d'extension, il a été observé une diminution significative de 15% (P=0.01) des IDM non fatals et de 13% de la mortalité toute cause (P=0.007) dans le groupe initialement randomisé dans le bras intensifié [4]. Les données sont similaires dans le sous-groupe initialement intensifié avec de la metformine : diminution de 33% (P=0.005) des IDM non fatals et de 27% de la mortalité toute cause (P=0.002). Il convient néanmoins de souligner que l'effectif de ce sous-groupe est faible, avec seulement 136 patients qui ont terminé l'ensemble du suivi. Ces résultats supportent l'hypothèse d'une « mémoire », ou plutôt d'un héritage « glycémique », à savoir qu'un traitement intensif de la glycémie au moment de la découverte du DT2 exerce une action favorable sur les complications micro et macroangiopathiques. Ces données sont à rapprocher de celles observées dans le diabète de type 1 avec les résultats de l'étude DCCT-EDIC [18]. En accord avec les résultats des analyses en sous-groupe des essais randomisés [17], ces données suggèrent que le traitement intensif de la glycémie ne serait efficace qu'à un stade précoce, quand les complications macrovasculaires ne sont pas constituées. Les bases moléculaires de cet « héritage » glycémique sont inconnues. Très récemment, il n'a pas été observé de bénéfice cardiovasculaire du traitement intensif de la glycémie, malgré une extension du suivi pendant 6 ans, dans l'étude ADVANCE-ON [19].

## Quelles conséquences cliniques pour ces études : la personnalisation de la prise en charge du diabète de type 2

L'analyse des 4 études d'intervention CV publiées en 2008 ont conduit à une modification des recommandations concernant la prise en charge du DT2 [5,6]. Nous n'en détaillerons ici que les principaux aspects :

– La prévention du risque cardiovasculaire chez le DT2 repose sur une prise en charge globale des facteurs de risque CV (LDL-Cs, hypertension artérielle, arrêt du tabac) en plus du traitement de l'hyperglycémie.

– Il y a lieu de personnaliser les objectifs glycémiques chez le patient DT2 en fonction de l'âge du patient, de la durée du diabète, des comorbidités associées, de la présence de complications macrovasculaires, du risque d'hypoglycémie, de l'adhésion du patient et de ses capacités socio-économiques (Figure 3).

L'objectif glycémique peut-être strict ( $HbA_{1c} < 7.0$  voire 6.5% en l'absence de traitements à risque d'hypoglycémies) chez des sujets jeunes, à un stade précoce du DT2 et en l'absence de complications macrovasculaires.

A l'inverse, l'objectif glycémique devra être plus large ( $HbA_{1c} : 7.0-8.0\%$ ) chez des sujets âgés avec une espérance de vie limitée, avec des comorbidités et/ou des complications macrovasculaires évoluées et ayant des antécédents d'hypoglycémies, surtout sévères.

## Conclusion

L'année 2008 a marqué un tournant dans la prise en charge du patient DT2. Une interprétation hâtive et peu nuancée a pu contribuer à diffuser un message erroné suggérant que la prise en charge glycémique n'était pas une priorité dans la prise en charge du

DT2. Bien au contraire ! Ces études ont enrichi nos connaissances sur l'histoire naturelle du DT2 et des ses complications, ainsi que sur ses modalités de prise en charge. Ces études ont renforcé l'importance de la prise en charge glycémique dans la prévention des complications microvasculaires (essentiellement rénales) et ont jeté les bases d'une personnalisation des objectifs glycémiques pour la prévention CV du DT2. Ces études ont également remis les hypoglycémies au centre de la prise en charge du patient DT2, en identifiant clairement les hypoglycémies sévères comme étant un marqueur de fragilité du patient DT2.

De nombreuses questions restent néanmoins en suspens. Quelle est la relevance de l'« héritage glycémique » observé dans l'UKPDS ? Est-il réellement le fruit d'une intervention glycémique précoce ou celui d'un suivi prolongé ? Si tel est le cas, quels en sont les mécanismes moléculaires ? Comment expliquer la protection spécifique de l'équilibre glycémique vis-à-vis du risque d'IDM ? Au delà de la cible glycémique, quelle est l'importance des moyens thérapeutiques mis en œuvre (intervention hygiéno-diététique, différentes classes de médicaments, chirurgie bariatrique, etc..) dans la protection CV liée à l'équilibre glycémique ? Enfin, quelle est la nature du lien entre hypoglycémie et mortalité CV ? Autant de questions qui nécessiteront d'autres études pour continuer à progresser dans la compréhension du lien entre équilibre glycémique et complications CV.

## Liens d'intérêt :

B.C. Interventions ponctuelles : rapport d'expertise, activités de conseil, conférences en tant qu'orateur pour Astra-Zeneca, BMS, Pierre Fabre, Eli-Lilly, Janssen, MSD, Novo-Nordisk, Sanofi et Takeda. Essais cliniques en tant que coordonnateur national et/ou investigateur principal pour Astra-Zeneca, BMS, Eli-Lilly, GSK, Janssen, Novo-Nordisk, Sanofi et Takeda.

## Bertrand Cariou<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinique d'Endocrinologie, l'Institut du Thorax, CHU de Nantes, Nantes, France

<sup>2</sup>INSERM UMR 1087-CNRS UMR 6291, l'Institut du Thorax, Nantes, France

## Auteur correspondant :

Bertrand Cariou

Clinique d'Endocrinologie, Hôpital Guillaume & René Laennec, Boulevard Jacques Monod, Saint-Herblain, 44093 Nantes Cedex 1

tel : 00 33 2 53 54 27 07 ; fax : 00 33 2 53 48 27 08 ;

bertrand.cariou@univ-nantes.fr

## Références

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2545
2. ADVANCE Collaborative group, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560
3. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009 ; 360 : 129
4. Holman RR, et al. N Engl J Med 2009 ; 359 : 1577
5. Inzucchi SE, et al. Diabetologia 2012 ; 55 : 1577-96
6. Société Francophone du Diabète. Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Médecine des Maladies Métaboliques. 2012, 6 : hors série 2 ; P. I-XXVII
7. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) study group. Lancet 1998 ; 352 : 837
8. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000 ; 321 : 405
9. Gaede P, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580
10. Bonds DE, et al. BMJ 2010 ; 340 : b4909
11. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2010 ; 33 : 983
12. Duckworth WC, et al. J Diabetes Complications 2011 ; 25 : 355
13. Reaven PD, et al. Diabetes 2009 ; 58 : 2642
14. HPS2-THRIVE collaborative group, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 203
15. STABILITY investigators, et al. N Engl J Med 2014 ; 370 : 1702
16. Look AHEAD Research Group, et al. N Engl J Med 2013 ; 369 : 145
17. Turnbull FM, et al. Diabetologia 2009 ; 52 : 2288
18. Nathan DM, et al. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2643
19. Zoungas Z, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 1392