

# BÉNÉFICES DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE : APPORT DE L'ÉTUDE ADVANCE

A. PERSU

Mots-clefs : hypertension artérielle, diabète de type 2, risque cardiovasculaire, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, associations fixes

Correspondance :  
A. Persu, M.D.-PhD  
Service de Cardiologie  
Cliniques Universitaires St-Luc  
10, avenue Hippocrate  
1200 Bruxelles  
Belgique  
Tél. : 02 764 28 03  
Fax : 02 764 89 80  
e-mail : alexandre.persu@card.ucl.ac.be

## INTRODUCTION

L'étude ADVANCE est une étude randomisée en double aveugle comprenant des patients de vingt pays d'Asie, d'Australie, d'Europe et d'Amérique du nord. Elle vise à établir le bénéfice d'une combinaison fixe associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le Perindopril et un diurétique, l'Indapamide chez des patients diabétiques de type 2 par rapport au Placebo. D'autre part, une évaluation de l'intérêt d'un traitement hypoglycémiant intensif à base de Gliclazide MR comparé à un traitement standard est également prévue (design factoriel 2x2). A ce jour, seuls les résultats du volet consacré aux bénéfices de l'abaissement tensionnel sont disponibles et font l'objet de cette brève mise au point.

Les patients susceptibles d'être inclus dans l'étude ADVANCE devaient être âgés de 55 ans et plus et présenter un diabète de type 2 associé à au moins un autre facteur de risque (âge  $\geq$  65 ans, histoire de maladie macro – ou microvasculaire majeure, diabète de plus de dix ans d'évolution ou autre facteur de risque cardiovasculaire classique tel qu'un tabagisme ou une hypercholestérolémie). Il convient en outre d'insister d'entrée de jeu sur le fait que les patients inclus pouvaient être hypertendus ou non.

La randomisation proprement dite était précédée d'une période de « run-in » d'une durée de six semaines, durant laquelle tous les patients recevaient l'association Perindopril-Indapamide 2/0.625 mg. Chez les patients déjà traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) autre que le Perindopril, l'autre IEC était interrompu et remplacé par du Perindopril. La posologie maximum était de 4 mg/j (et ce afin de ne pas dépasser la posologie autorisée de 8 mg chez les patients ultérieurement randomisés dans le bras de traitement actif).

Les patients encore dans l'étude à l'issue de cette période probatoire étaient randomisés soit dans le bras de traitement actif (Perindopril-Indapamide 2/0.625, augmenté à 4/1.25 mg après trois mois, administré en sus du traitement habituel) soit dans le bras Placebo. Tous les autres traitements antihypertenseurs pouvaient être poursuivis et/ou introduits à la discrétion des investigateurs, sauf

les IEC autres que le Perindopril (déjà remplacés par ce dernier lors de la phase de « run-in ») et les diurétiques thiazidiques.

Le critère principal d'évaluation consistait en un composite d'événements macrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux non fatals, infarctus du myocarde non fatals et décès d'origine cardiovasculaire, y compris la mort subite) et microvasculaires (néphropathie *de novo*/en aggravation ou rétinopathie diabétique). A l'origine, il était prévu d'analyser ces deux types d'événements séparément mais, lors d'une analyse intérimaire en 2005, au vu de l'incidence faible d'événements cardiovasculaires, une analyse conjointe avait également été autorisée afin d'augmenter la puissance statistique de l'étude.

## RÉSULTATS

Initialement, 12 877 patients diabétiques de type 2 ont été inclus dans l'étude. Après exclusion de 1 737 d'entre eux (13%) durant la phase de « run-in », 11 140 ont été effectivement randomisés. Chez 470 des 1 737 patients exclus (27%), le retrait avant la randomisation était lié à la survenue d'effets secondaires (une toux dans la moitié des cas). Les principales caractéristiques des patients exclus étaient similaires à celles des patients randomisés. Lors de la randomisation, l'âge moyen des patients était de 66 ans, et la pression artérielle de 145/81 mmHg (moyennant un traitement antihypertenseur dans 75 % des cas, dont un IEC dans 43 % des cas), 91 % recevaient un traitement hypoglycémiant oral (les patients sous insuline étaient exclus de l'étude), 48 % un traitement antiagrégant et 37 % un traitement hypolipémiant. On était donc d'emblée en présence d'un groupe de patients remarquablement traités et cette prise en charge devait encore s'améliorer en cours d'étude. Par ailleurs, un tiers des patients souffraient d'une maladie macrovasculaire majeure et 1/10 présentaient une maladie microvasculaire. Quinze % étaient fumeurs et l'indice de masse corporelle moyen était de 28 kg/m<sup>2</sup>. Ces différentes caractéristiques étaient bien balancées dans les deux groupes issus de la procédure de randomisation.

A l'issue d'un suivi moyen de 4.3 ans, la pression artérielle était réduite de 5.6 mmHg de systolique et 2.2 mmHg de diastolique en moyenne dans le groupe de traitement actif comparé au groupe Placebo. L'incidence du critère principal d'évaluation combinant événements macro- et microvasculaires majeurs était réduite de 9 % ( $p = 0.041$ ) dans le groupe recevant l'association

Perindopril-Indapamide par rapport au groupe Placebo. Des réductions du risque relatif du même ordre étaient observées pour l'incidence d'événements micro- et macrovasculaires analysés séparément, mais celles-ci n'atteignaient pas le seuil de signification statistique. On observait par ailleurs une réduction du risque relatif de mortalité totale de 14 %, essentiellement liée à une diminution de mortalité cardiovasculaire de 18 %. L'incidence totale d'événements coronaires et rénaux était également réduite de 14 et 21 %, respectivement, cette dernière principalement en raison d'une incidence moindre de microalbuminurie dans le groupe traitement actif. En revanche, on n'observait pas de diminution significative de l'incidence d'événements cérébrovasculaires ou d'insuffisance cardiaque, ni de l'incidence ou de l'aggravation de la rétinopathie (ce dernier point fera néanmoins l'objet d'une sous-étude impliquant des techniques d'évaluation plus fines).

Les nombres de patients à traiter pour éviter un événement (NNT) en cinq ans étaient de 66 pour le critère d'évaluation principale, de 79 pour la mortalité totale, de 75 pour les événements coronaires totaux et de 20 seulement pour les événements rénaux (essentiellement l'apparition d'une microalbuminurie). L'analyse *post-hoc* suggère que les bénéfices obtenus étaient présents de manière consistante dans les différents sous-groupes, en particulier chez les patients de plus ou de moins de 65 ans et chez ceux dont la pression artérielle était supérieure ou inférieure à 140 mmHg lors de la randomisation. En outre, il n'y avait par d'argument statistique pour une interaction entre l'effet du traitement et la pression artérielle systolique à l'inclusion, considérée comme une variable continue.

## POINTS FORTS DE L'ÉTUDE ADVANCE

- ADVANCE est la plus grande étude consacrée à la prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques (plus de 11 000 patients inclus *vs.*  $\approx$  1500 pour le volet tensionnel de l'étude UKPDS).
- Tant par les critères d'inclusion choisis que par l'origine géographique, les patients inclus reflètent largement les caractéristiques de patients diabétiques vus couramment sur quatre des cinq continents.
- Contrairement à l'étude UKPDS, mais comme dans l'étude HOPE, les patients inclus ne devai-

ent pas nécessairement être hypertendus et les bénéfices obtenus paraissent également s'appliquer aux diabétiques normotendus.

- Ces bénéfices ont été obtenus en dépit d'un contrôle tensionnel déjà raisonnable en début d'étude et d'une excellente prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires. La mise en évidence d'une réduction d'événements n'était pas un résultat acquis d'avance : qu'on se rappelle à cet égard les résultats décevants de l'étude PEACE chez les patients coronariens stables.
- Par rapport au groupe Placebo, l'adjonction de l'association fixe IEC-diurétique au traitement antihypertenseur antérieur (y compris par IEC) était associée à une réduction de mortalité totale et cardiovasculaire, ce qui était également le cas dans ASCOT mais n'est pas fréquent dans les études consacrées aux bénéfices d'un traitement antihypertenseur.
- L'association Perindopril-Indapamide a permis une réduction importante de l'incidence de microalbuminurie. Jusqu'ici, la capacité du traitement hypotenseur à prévenir la microalbuminurie chez des patients diabétiques normoalbuminuriques n'avait été démontrée à grande échelle que dans l'étude BENEDICT, en l'occurrence avec le Trandolapril.
- L'association fixe utilisée a été remarquablement bien tolérée, avec seulement 5.7 % d'arrêt pour effets secondaires dont 3.3 % pour toux dans le groupe de traitement actif (*vs.* 2.9 et 1.3%, respectivement dans le groupe Placebo). (Remarquons cependant que l'on a affaire à une population déjà sélectionnée pour la tolérance aux IEC, puisque plus de quatre patients sur dix recevaient déjà cette classe thérapeutique à l'inclusion, d'une part et qu'une seconde sélection a eu lieu lors de la phase de « run-in », d'autre part).

## LIMITES DE L'ÉTUDE

- Suite à l'incidence faible d'événements cardiovasculaires, (elle-même vraisemblablement liée à la bonne prise en charge des facteurs de risque au départ), la durée de l'étude a été prolongée d'un an et l'analyse conjointe de l'incidence des événements micro – et macrovasculaires a été autorisée (amendements de Novembre 2005). En dépit de ces mesures, le risque relatif n'était pas significativement moindre dans le groupe Perindopril-

Indapamide par rapport au groupe Placebo pour l'incidence d'événements micro- et macrovasculaires examinés séparément, et le bénéfice du traitement était modéré lorsque ceux-ci étaient examinés conjointement.

- Le protocole ne prévoyait pas d'objectif tensionnel. Dès lors, on n'est pas étonné d'observer une différence de pression artérielle moyenne entre le groupe traité et le groupe Placebo (5.6 mmHg de systolique, soit davantage que dans l'étude HOPE) et il est très difficile de distinguer le bénéfice attribuable à la baisse tensionnelle *per se* d'éventuels bénéfices additionnels liés aux médicaments utilisés.
- En dépit des efforts des investigateurs, la cible officiellement recommandée de moins de 130/80 mmHg n'a pas été atteinte pour l'ensemble des patients (valeurs tensionnelles moyennes en fin d'étude à 140/73 mmHg dans le groupe Placebo et 136/73 mmHg dans le groupe Perindopril). Force est toutefois de convenir que cette cible est souvent difficile à atteindre, en dépit d'une polythérapie bien conduite et que les résultats obtenus ne sont pas meilleurs dans d'autres essais randomisés (objectif atteint chez 32 % des diabétiques dans l'étude ASCOT et 36 % dans l'étude LIFE).
- En dépit des résultats obtenus précédemment dans l'étude PROGRESS, – il est vrai en prévention secondaire –, on n'observe pas cette fois de réduction de l'incidence d'événements cérébrovasculaires dans le groupe traité par l'association fixe Perindopril-Indapamide. Ce résultat à première vue décevant pourrait être lié à l'utilisation accrue d'antagonistes calciques dans le groupe Placebo (43 % *vs.* 32 % dans le groupe traitement actif en fin d'étude), médicaments qui auraient un effet cérébroprotecteur additionnel, au-delà du niveau tensionnel.

## MISE EN PERSPECTIVE

L'étude ADVANCE constitue la première grande étude consacrée aux bénéfices du traitement antihypertenseur, exclusivement chez des patients diabétiques depuis UKPDS. Alors que cette dernière étude n'incluait que des patients diabétiques hypertendus, les patients inclus dans ADVANCE pouvaient également être normotendus. L'étude UKPDS avait bien montré le bénéfice d'une cible tensionnelle plus stricte par rapport à une autre moins stricte, mais les objectifs proposés nous paraissent aujourd'hui pour le moins dépassés (moins de 150/85 mmHg *vs.* ... moins

de 180/105 mmHg). L'objectif tensionnel atteint dans le groupe visant un contrôle plus strict était de 144/82 mmHg, ce qui correspond peu ou prou aux valeurs tensionnelles moyennes d'entrée dans l'étude ADVANCE. Cette dernière confirme donc à large échelle l'intérêt d'une baisse tensionnelle au-delà des valeurs atteintes dans UKPDS, et plus généralement des 140/90 mmHg recommandés chez le patient hypertendu « tout venant ».

Ce message est cohérent avec celui des recommandations pour la prise en charge de l'hypertension, tant européennes qu'américaines. Il faut toutefois noter que l'objectif proposé chez les patients diabétiques (<130/80 mmHg) reposait jusqu'ici essentiellement sur des analyses de sous-groupes (en particulier le sous-groupe diabétique de l'étude HOT) et de petites études. A l'heure de la médecine fondée sur des preuves, et vu les enjeux pharmaco-économiques sous-jacents, une étude comme ADVANCE était nécessaire pour confirmer l'intérêt d'une cible tensionnelle basse chez le patient diabétique recevant déjà une thérapie quasi-optimale (statines, traitement antiagrégant et antihypertenseur et même ... IEC). L'étude américaine ACCORD, sponsorisée par le NIH permettra quant à elle de comparer les bénéfices cardiovasculaires d'un objectif tensionnel encore plus exigeant (pression artérielle systolique <120mmHg !) par rapport à un objectif tensionnel « standard » (pression artérielle systolique <140mmHg), cette fois indépendamment des médicaments utilisés.

L'étude ADVANCE illustre en outre l'efficacité et la facilité d'usage d'une association fixe IEC - diurétique, autre concept mis en lumière par les récentes recommandations européennes (il est vrai dans le contexte de l'initiation du traitement, alors que dans ADVANCE, on a majoritairement affaire à des patients déjà sous traitement antihypertenseur). Ce type d'association est particulièrement utile chez le patient diabétique, habituellement sous polythérapie, chez lequel toute mesure visant à augmenter l'observance thérapeutique doit être favorisée.

Enfin, cette étude confirme la capacité d'un traitement par IEC (en association avec un diurétique) de prévenir l'apparition d'une microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 normoalbuminuriques. Jusqu'ici, cette propriété n'avait été validée à large échelle que dans l'étude BENEDICT. Ces données pourraient contribuer à faire des médicaments inhibant le système rénine-angiotensine un premier choix chez le patient diabétique de type 2, même sans complication macrovasculaire ou rénale.

La place de l'association IEC-diurétique reste à définir parmi d'autres associations synergiques, dont les bénéfiques ont été récemment mis en lumière, notamment l'association IEC - antagoniste calcique. Rappelons du reste que beaucoup de patients diabétiques nécessiteront une tri- ou une quadrithérapie pour atteindre l'objectif proposé, ce qui rend d'avance caduc le débat concernant le meilleur traitement de départ, qu'il soit une monothérapie ou, comme le suggèrent les dernières recommandations de l'ESH, une bithérapie d'emblée.



## RÉFÉRENCES

1. Patel A ; ADVANCE collaborative group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
2. Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007; 370: 804-5.
3. Persu A. Traitement de l'hypertension artérielle du sujet diabétique. *Louvain Médical* 2005 ; 124: S53-S60.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187; *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536.
5. Persu A , Krzesinski J-M , van de Borne P, pour le Comité Belge de Lutte contre l'Hypertension. Nouvelles recommandations (2007) des Sociétés Européennes d'Hypertension et de Cardiologie pour la prise en charge de l'Hypertension Artérielle. *Louvain Médical* 2007 ; 7: 225-237.