

# Etude ADVANCE : objectifs, protocole et état actuel

*John Chalmers*

Institut pour la Santé Internationale (C37), Université de Sydney, Newtown, Australie

## Abstract

### ADVANCE Study: Objectives, Design and Current Status

**Rationale:** Patients with type 2 diabetes mellitus have markedly increased risks of developing vascular diseases. These risks are reduced by lowering blood pressure in hypertensive individuals. However, the association between blood pressure and vascular risk appears continuous, with no clearly defined blood pressure level below which the risks fail to further decline. Intensive glucose lowering in these patients has also been shown to reduce microvascular disease, but effects on macrovascular disease remain uncertain.

**Objectives:** ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) will examine the hypotheses that intensive blood pressure lowering (with an angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitor-diuretic combination) and glucose control in high-risk hypertensive or non-hypertensive individuals with type 2 diabetes reduce the incidence of vascular diseases. The study will also provide an opportunity to examine the effects of blood pressure lowering against a background of ACE inhibition among such patients.

**Design:** This  $2 \times 2$  factorial randomised controlled trial will recruit 10 000 adults with type 2 diabetes at elevated risk of vascular disease, from approximately 200 clinical centres in 20 countries worldwide. Eligible patients are randomised to, first, the fixed combination of perindopril 2mg/indapamide 0.625mg then perindopril 4mg/indapamide 1.25mg or matching placebo, and, second, to an intensive sulphonylurea-based glucose control regimen (target glycosylated haemoglobin [HbA<sub>1c</sub>]  $\leq 6.5\%$ ), or usual guidelines-based therapy. Any participant in whom ACE inhibition is thought to be indicated is provided with background perindopril therapy. The scheduled period of treatment and follow-up is 4.5 years. Primary outcomes are a composite of macrovascular and a composite of microvascular events.

**Current status:** By mid-September 2002, more than 8000 patients had been recruited from 17 countries, with registrations expected to be completed by December 2002. Approximately half the participants recruited will be from Asia or from Eastern Europe. Final results are expected early in 2007.

(Author's note: registration closed on January 24, 2003, with sufficient participants to exceed the target of 10 000 randomised subjects.)

## Résumé

**Rationnel :** Les patients diabétiques de type 2 ont un risque considérablement accru de développer des maladies cardiovasculaires. Chez ces patients, ce risque est diminué par la réduction du niveau de pression artérielle, alors que la corrélation entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire semble continue, sans qu'un réel niveau de pression artérielle en dessous duquel ce risque s'arrêterait de diminuer ait été clairement défini. Un strict contrôle de la glycémie chez ces patients a également démontré sa capacité à diminuer les événements microvasculaires mais son effet sur les événements macrovasculaires demeure incertain.

**Objectifs :** L'étude ADVANCE (Action sur le diabète et les maladies vasculaires ; évaluation contrôlée de Preterax et de Diamicon-LM) se propose de déterminer si un contrôle tensionnel intensif (en utilisant l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] et d'un diurétique) associé à un contrôle strict de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, réduit l'incidence des événements cardiovasculaires, que ceux-ci soient ou non hypertendus. Cette étude permettra également d'analyser les bénéfices de la réduction de la pression artérielle de ces patients, réduction obtenue grâce à une inhibition de l'enzyme de conversion.

**Déroulement :** Cette étude en plan factoriel deux par deux, randomisée et contrôlée devrait recruter 10 000 patients adultes diabétiques de type 2 et au risque cardiovasculaire élevé dans plus de 200 centres répartis dans plus de 20 pays dans le monde.

Les patients éligibles recevront soit l'association fixe perindopril 2mg/indapamide 0,625mg puis perindopril 4mg/indapamide 1,25mg soit un placebo.

Parallèlement, ceux-ci recevront soit un traitement intensif par sulfamides hypoglycémiant (hémoglobine glycosylée [HbA<sub>1c</sub>] cible  $\leq 6,5\%$ ) soit un traitement médicamenteux habituellement conseillé par les recommandations. Tous les patients chez qui le blocage du système rénine-angiotensine apparaît indiqué recevront du perindopril. La période prévue de traitement et de suivi est de 4,5 ans. Les critères primaires seront un composite des événements macro- et microvasculaires.

**Situation actuelle :** Au milieu du mois de septembre 2002, plus de 8000 patients avaient déjà été recrutés dans plus de 17 pays avec un recrutement complet prévu pour décembre 2002. Environ la moitié des participants recrutés seront originaires d'Asie et de l'Europe de l'Est. Les résultats finaux sont attendus pour 2007. (Note de l'auteur : le recrutement s'est terminé le 24 janvier 2003 avec un nombre suffisant de participants, supérieur à l'objectif de 10 000 sujets randomisés.)

Le diabète est un problème de santé publique majeur dont le poids est de plus en plus lourd à travers le monde, aussi bien dans les pays développés et que dans ceux en voie de développement. La gravité du diabète de type 2 est principalement liée à une augmentation du risque de lésions micro- et macrovasculaires. L'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease ; preterAx and diamicon-N-MR Controlled

Evaluation [Action sur le diabète et les maladies vasculaires ; évaluation contrôlée de Preterax et de Diamicon-LM]) est un essai clinique à grande échelle dont l'objectif est de rechercher les moyens de réduire ces risques.<sup>[1,2]</sup>

### Rationnel et objectifs

Une pression artérielle élevée et un contrôle in-

**Tableau I.** Problèmes non résolus

Les bénéfices de l'abaissement de la pression artérielle chez les patients diabétiques profitent-ils également aux patients présentant une pression artérielle normale ?

Les bénéfices d'une réduction plus rigoureuse de la pression artérielle chez des patients diabétiques hypertendus et normotendus s'ajoutent-ils à ceux conférés par un traitement de fond par un IEC ?

Un contrôle plus rigoureux de la glycémie réduit-il le risque de complications macrovasculaires ?

Un contrôle encore plus strict de la glycémie entraîne-t-il une diminution supplémentaire du risque de microangiopathie ?

IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion.

suffisant de la glycémie sont des facteurs de risques majeurs de maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques. La corrélation avec les atteintes micro- et macrovasculaires semble continue, sans réel niveau de pression artérielle ou de glycémie en dessous duquel les risques pourraient cesser de diminuer.<sup>[3,4]</sup> Des essais cliniques randomisés ont confirmé qu'un abaissement intensif de la pression artérielle associé à un contrôle rigoureux de la glycémie réduisait les risques de lésions microvasculaires.<sup>[5,6]</sup> Par ailleurs, un abaissement intensif de la pression artérielle a réduit les risques d'événements macrovasculaires, notamment d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.<sup>[5,7]</sup> Jusqu'à présent, les essais n'ont pas permis de démontrer de façon convaincante qu'un contrôle plus rigoureux de la glycémie permettait également de réduire le risque de complications macrovasculaires.<sup>[6]</sup> En outre, l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation [Prévention et évaluation des événements cardiaques]) a montré qu'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) réduisait aussi bien le risque d'atteintes micro- que macrovasculaires chez les sujets diabétiques.<sup>[7,8]</sup>

Malgré ces progrès considérables, un certain nombre de problèmes, essentiels pour la diminution des complications vasculaires chez les sujets diabétiques, restent non résolus, comme l'indique le tableau I. L'étude ADVANCE est un essai à grande échelle, contrôlé, randomisé selon un plan factoriel deux par deux, destiné à étudier ces questions spécifiques.

## Schéma de l'étude

### Patients

L'étude ADVANCE devrait inclure au moins 10 000 adultes diabétiques de type 2 recrutés dans plus de 200 centres cliniques d'Océanie, d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord. Les patients sont potentiellement éligibles pour participer à l'étude s'ils remplissent les critères indiqués dans le tableau II.

Les sujets hypertendus ou normotendus sont éligibles, et les médicaments antihypertenseurs ne faisant pas l'objet de l'étude peuvent être pour la plupart utilisés sans restriction. Les sujets pour lesquels un IEC est indiqué sont également éligibles, sauf s'il existe une indication spécifique pour un IEC autre que le perindopril à la dose de 2 ou 4mg par jour. En dehors de l'exclusion des sulfamides hypoglycémiant, il n'existe aucune restriction sur le type ou le nombre de médicaments par voie orale utilisés pour le contrôle de la glycémie. Toutefois, les patients nécessitant une insulinothérapie régulière à long terme ne sont pas éligibles.<sup>[1,2]</sup>

### Traitement de l'étude

La figure 1 montre le schéma général de l'étude. Lors de l'enregistrement, les participants potentiellement éligibles commencent par une phase de pré-inclusion de 6 semaines, au cours de laquelle ils reçoivent un traitement de manière ouverte constitué d'une dose fixe de l'association perindopril/indapamide (2,0mg/0,625mg) et l'hypoglycémiant habituel. Après cette phase, les sujets restant éligibles sont randomisés, grâce à un

**Tableau II.** Critères d'éligibilité

Diabète de type 2

Age ≥55 ans

Risque élevé de maladie vasculaire

âge >65 ans

antécédents de complication macrovasculaire majeure

antécédents de complication microvasculaire majeure

premier diagnostic de diabète posé depuis plus de 10 ans avant l'entrée dans l'étude

autres facteurs de risques majeurs

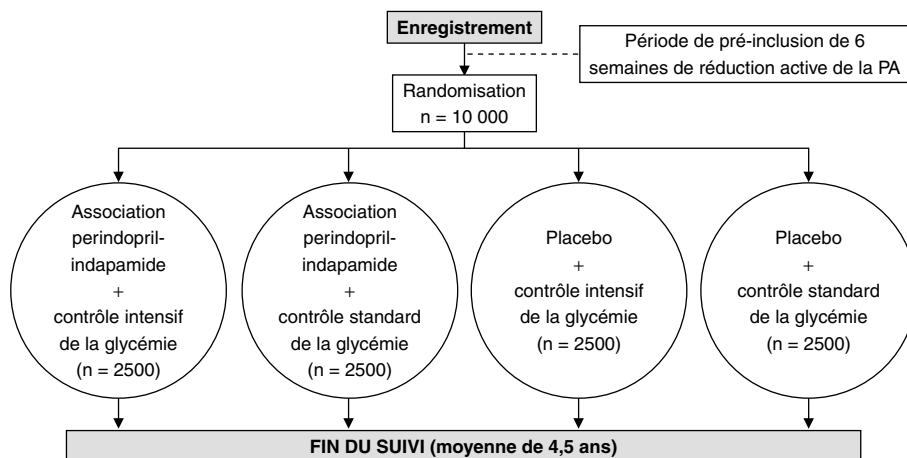


Fig. 1. Schéma de l'étude. PA = pression artérielle.

système informatique centralisé et un schéma factoriel, en deux bras de traitement comparatif (figure 1) : une comparaison en double aveugle de l'association fixe perindopril/indapamide (dose initiale de 2,0mg/0,625mg augmentée jusqu'à 4mg/1,25mg une fois par jour après 3 mois) contrôlée par placebo ; et une comparaison ouverte d'un traitement intensif à base de gliclazide à libération modifiée (LM) [valeur cible de l'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) <6,5%], et un traitement basé sur les recommandations habituelles pour le contrôle de la glycémie.<sup>[1,2]</sup> Le protocole de contrôle intensif de la glycémie est présenté dans le tableau III.

#### Critères d'évaluation de l'étude

L'étude ADVANCE avait deux objectifs primaires pour les deux groupes de l'étude : réduction de la pression artérielle et contrôle de la glycémie. Le premier est un critère d'évaluation macrovasculaire composite comprenant l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde ou le décès cardiovasculaire, et le second est un critère microvasculaire composite comprenant la survenue ou l'aggravation d'une néphropathie ou la microangiopathie ophtalmique. Tous les critères primaires seront contrôlés par un comité

d'évaluation des critères selon une procédure en aveugle.

#### Suivi

La période moyenne prévue de suivi après la randomisation sera de 4,5 ans. Tous les patients seront contrôlés au moins tous les 6 mois, mais les sujets soumis à un régime de contrôle intensif de la glycémie seront examinés tous les 3 mois.

#### Raisons du choix de l'association fixe perindopril/indapamide pour la réduction de la pression artérielle

L'association fixe faiblement dosée de perindopril/indapamide a été choisie pour l'étude ADVANCE car ses caractéristiques remarquables d'efficacité et de sécurité d'emploi dans la

**Tableau III.** Contrôle intensif de la glycémie ; traitement à base de gliclazide LM avec une valeur cible maximale de l'HbA<sub>1c</sub> de 6,5%

HbA <sub>1c</sub> , valeur cible <6,5%	Maintien du traitement actuel
HbA <sub>1c</sub> , 6,5% à 7,5%	Maintien ou augmentation progressive de la dose
HbA <sub>1c</sub> , >7,5% (niveau seuil)	Augmentation de la dose et/ou introduction d'un traitement complémentaire
Utilisation sans restriction des autres hypoglycémifiants (à l'exception des sulfamides hypoglycémifiants)	
HbA <sub>1c</sub> = hémoglobine glycosylée; LM = libération modifiée.	

réduction de la pression artérielle devaient permettre d'agir sur la prévention des complications micro- et macrovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. L'importance cruciale du contrôle tensionnel dans la population diabétique est reconnue par les recommandations nationales et internationales, qui conseillent des seuils plus bas pour l'initiation d'un traitement, et des objectifs tensionnels plus faibles chez les sujets diabétiques.<sup>[9,10]</sup>

Il est reconnu que l'association d'un IEC et d'un diurétique est reconnue pour être particulièrement efficace dans la réduction de la pression artérielle,<sup>[11]</sup> et l'association spécifique perindopril/indapamide en un comprimé unique permet de bénéficier de tous les avantages inhérents aux associations fixes faiblement dosées.<sup>[12]</sup> A l'époque où cette association a été choisie pour l'étude ADVANCE, il a été montré qu'elle permettait un contrôle plus efficace de la pression artérielle systolique et diastolique que chacune des molécules administrées isolément, même lorsqu'elles étaient utilisées à deux fois la dose contenue dans un comprimé de l'association. Il a également été démontré que l'association était efficace aussi bien chez les sujets d'âge moyen que chez les sujets âgés, dans l'hypertension systolodiastolique comme dans l'hypertension systolique isolée.<sup>[13,14]</sup> Il est intéressant de noter que, dans des études d'une durée supérieure à un an, l'association perindopril/indapamide a permis de normaliser la pression artérielle à des valeurs inférieures à 140/90 mm Hg chez 80% des sujets,<sup>[15]</sup> un résultat qui dépasse de loin les niveaux habituels observés dans de nombreuses populations d'hypertendus dans le monde, taux n'atteignant ou ne dépassant que rarement les 25%.

Depuis le début de l'étude ADVANCE, de nombreuses données complémentaires sont venues confirmer la supériorité de l'efficacité de l'association perindopril/indapamide pour réduire l'atteinte des organes-cibles, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les sujets hypertendus et la microalbuminurie chez les patients présentant un diabète de type 2.<sup>[16,17]</sup> Ceci laisse

bien augurer du succès de l'étude ADVANCE lorsqu'elles'achèvera en 2006–2007.

### Etat actuel de l'étude

L'étude ADVANCE est un essai initié et réalisé par des investigateurs, sous l'égide de l'Institut pour la Santé Internationale de Sydney qui en assure la coordination internationale. La coordination régionale est assurée par cinq principaux centres régionaux de coordination à Pékin, Londres, Melbourne, Montréal et Utrecht.

Le recrutement a commencé en juin 2001 et, le 16 septembre, plus de 8000 participants étaient déjà recrutés dans plus de 200 centres répartis dans 17 pays (Australie, Canada, Chine, République tchèque, Estonie, France, Allemagne, Hongrie, Inde, Irlande, Malaisie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Philippines, Pologne, République slovaque, et Royaume-Uni).

Dix centres supplémentaires en Italie, Lituanie et Russie, vont bientôt démarrer le recrutement. Il était prévu que l'objectif d'enregistrement atteigne sa cible vers la fin du mois de décembre 2002, assurant la randomisation des 10 000 participants requis.

Les caractéristiques initiales des 5057 premiers participants randomisés ont montré une moyenne d'âge de 66 ans, et une proportion de 39% de femmes. La pression artérielle initiale moyenne était 145 mm Hg (systolique)/80 mm Hg (diastolique), et l'HbA<sub>1c</sub> moyenne à l'entrée dans l'étude, de 7,4%. L'administration en "protocole ouvert" de perindopril (2 à 4 mg) a été nécessaire pour 37% de cette cohorte initiale de patients. Au total, 43% des participants prenaient un seul hypoglycémiant par voie orale, et 42% prenaient deux hypoglycémians par voie orale à l'entrée dans l'étude ; 9% ne prenaient aucun médicament et 6% prenaient plus de deux médicaments hypoglycémians. Mi-septembre 2002, 35% des participants randomisés présentaient des complications macrovasculaires à l'état basal, 13% une microangiopathie et 42% soit une maladie macrovasculaire soit une maladie microvasculaire à la phase d'enregistrement.

## Conclusion

L'étude ADVANCE a été mise en œuvre pour évaluer la prise en charge des patients diabétiques de type 2. De fortes présomptions laissent espérer des bénéfices supplémentaires dans la réduction des complications micro- et macrovasculaires liées à cette maladie, grâce à un contrôle plus intensif de la pression artérielle et de la glycémie. L'effectif important et le schéma randomisé de l'étude permettront d'atteindre une puissance statistique importante et assureront des résultats fiables. On peut espérer qu'à la fin de l'étude en 2007, l'efficacité et la tolérance de l'association perindopril/indapamide et du gliclazide LM permettront des réductions significatives du nombre d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, de néphropathies diabétiques et d'atteintes oculaires diabétiques.

## Notification

L'étude ADVANCE est subventionnée par une bourse des laboratoires Servier et par les National Health and Medical Research Council of Australia. L'étude a été conçue et est actuellement menée, analysée et interprétée par les investigateurs de manière indépendante de tout sponsor.

## Références

1. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44: 1118-20
2. ADVANCE Collaborative Group. Rational and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19 Suppl. 4: S21-8
3. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13
6. UK Prospective Diabetes Study 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
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53
9. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organisation: International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83
11. Chalmers J. The importance of drug combinations for effective control of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21 (5 & 6): 875-84
12. Chalmers J. The use of free and fixed drug combinations to improve hypertension control in our populations. *Eur Heart J* 1999; 20: 1060-1
13. Chalmers J. Efficacy and acceptability of the fixed low-dose perindopril-indapamide combination as first-line therapy in hypertension. *Eur Heart J* 1999; 1 Suppl. L: L20-5
14. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T, et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2mg/indapamide 0.625mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1097-110
15. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 327-37
16. Mogensen CE, Viberti J, Halimi S, et al. Treatment based on a low dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 21A-2A
17. De Luca N, Safar ME. Efficacy of a very low dose perindopril 2mg/indapamide 0.625mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients. The REASON project [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 Suppl. 4: S164

Correspondance: Professor *John Chalmers*, Institute for International Health, University of Sydney, 144-46 Burren Street, Newtown, NSW 2042, Australia.