

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2

A.J. SCHEEN (1), F. ESTRELLA (2)

**RÉSUMÉ :** La morbidité cardio-vasculaire représente une problématique majeure chez les patients avec diabète de type 2. L'étude Steno-2 a comparé l'effet d'une intervention ciblée, intensive et multifactorielle (n = 80) et d'une approche conventionnelle (n = 80) vis-à-vis de facteurs de risque modifiables pour les maladies cardio-vasculaires chez des patients avec diabète de type 2 et microalbuminurie. Après un suivi moyen de 7,8 années, le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs a été réduit de 53 % dans le groupe intensif, et le risque de complications micro-vasculaires (néphropathie, rétinopathie, neuropathie autonome) de 58 à 63 %. En conclusion, une intervention basée sur des objectifs thérapeutiques précis, intensive, au long cours, dirigée contre de multiples facteurs de risque doit être recommandée chez les patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie.

### INTRODUCTION

La mortalité cardio-vasculaire représente la première cause de décès parmi les patients diabétiques de type 2 : près de 75 % d'entre eux décéderont d'une maladie cardio-vasculaire en général et environ la moitié, d'une coronaropathie. Par comparaison à une population témoin non diabétique, le risque relatif est multiplié par 2 à 6 suivant les sous-groupes étudiés (1). Cette situation s'explique par la fréquente combinaison de plusieurs facteurs de risque vasculaire, à savoir non seulement l'hyperglycémie spécifique au diabète sucré, mais aussi l'hypertension artérielle et les dyslipidémies caractéristiques du syndrome métabolique (2). Plusieurs essais d'intervention ont démontré l'intérêt de corriger soit l'hyperglycémie (3), soit l'hypertension artérielle (4, 5), soit les dyslipidémies (6, 7) chez le patient diabétique de type 2 (8). Le traitement spécifique de l'hyperglycémie améliore surtout le pronostic de la microangiopathie (3), celui des dyslipidémies réduit essentiellement l'incidence des complications cardio-vasculaires attribuées à la macroangiopathie (6, 7), tandis que celui de l'hypertension artérielle s'est avéré efficace sur les deux problématiques (4, 5). Les recommandations les plus récentes insistent sur une prise en charge intensive et globale du patient diabétique de type 2, dans ces trois aspects simultanément (9-12). Il convient cependant de signaler qu'aucun essai clinique prospectif n'a, jusqu'à

THE STENO-2 STUDY : PLEA FOR A GLOBAL AND INTENSIVE MANAGEMENT OF THE TYPE 2 DIABETIC PATIENT

**SUMMARY :** Cardiovascular morbidity is a major burden in patients with type 2 diabetes. The Steno-2 Study compared the effect of a targeted, intensified, multifactorial intervention (n = 80) with that of a conventional treatment (n = 80) on modifiable risk factors for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. After a mean follow-up of 7.8 years, the risk of cardiovascular events was reduced by 53 % in the intensive group, and the risk of microvascular events (nephropathy, retinopathy, autonomic neuropathy) by 58-63 %. Thus, a target-driven, long-term, intensified intervention aimed at multiple risk factors should be recommended in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria.

**KEYWORDS :** Cardiovascular disease - Dyslipidemia - Hypertension - Microalbuminuria - Prevention - Type 2 diabetes

présent, démontré l'efficacité de pareille stratégie à long terme, selon les exigences de la médecine dite factuelle.

### ETUDE STENO-2

Le "Steno Diabetes Center" de Copenhague a entrepris une étude visant à comparer les effets d'une intervention intensive multifactorielle avec ceux d'un traitement conventionnel vis-à-vis des facteurs de risque modifiables de maladies cardio-vasculaires chez des patients avec diabète de type 2 et microalbuminurie. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le numéro du 30 janvier 2003 du New England Journal of Medicine (13). Il s'agit d'une étude ouverte en groupe parallèle dont le critère d'évaluation principal était un critère combiné comportant les décès de causes cardio-vasculaires, les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non mortels, les procédures de revascularisation et les amputations. Les patients ont été répartis de façon aléatoire, soit dans un groupe recevant un traitement conventionnel en accord avec les recommandations nationales danoises, soit dans un groupe soumis à une thérapie intensive multifactorielle. Celle-ci comportait une stratégie par étapes, avec d'abord des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas de non-atteinte des objectifs fixés, des traitements pharmacologiques appropriés. Ceux-ci furent centrés sur l'hyperglycémie (objectif : HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %), l'hypertension artérielle (objectif : < 130/80 mm Hg), les dyslipidémies (objectifs : cholestérol total < 175 mg/dl

(1) Professeur, Chef de Service, (2) Médecin Docteur, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

et triglycérides < 150 mg/dl) et la microalbuminurie. Le traitement a également comporté une prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires avec de l'aspirine.

L'âge moyen de la population étudiée était de 55 ans et le suivi moyen a atteint 7,8 années (de 6,9 à 8,8 années). Les modifications du style de vie n'ont été qu'assez modérées : les seules différences significatives concernent une diminution relative de la consommation de graisses alimentaires et de graisses saturées au profit d'une augmentation relative des glucides. Par contre, les apports caloriques journaliers et les périodes d'activité physiques n'ont pas été différents entre les deux groupes, de telle sorte qu'il n'y a pas eu de différences significatives dans les évolutions de l'indice de masse corporelle ou de la circonférence de la taille. Par contre, le traitement pharmacologique a sensiblement été renforcé dans le groupe intensif : pas tant le traitement antihyperglycémiant (antidiabétiques oraux : 50 *versus* 38 patients,  $p = 0,15$  et insuline : 38 *versus* 34 patients,  $p = 0,94$ ), mais surtout les médicaments antihypertenseurs (66 *versus* 52 patients,  $p = 0,009$ ; dont essentiellement des inhibiteurs du système rénine-angiotensine,  $p < 0,001$ ), les statines (57 *versus* 14 patients,  $p < 0,001$ ), le traitement par aspirine (58 *versus* 35 patients,  $p < 0,001$ ) et des suppléments en vitamines anti-oxydantes et en sels minéraux (42 *versus* 0 patients,  $p < 0,001$ ).

Les diminutions du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), des valeurs de pression artérielle systolique et diastolique, des concentrations de cholestérol total et des triglycérides à jeun, et de la microalbuminurie ont été toutes significativement plus prononcées dans le groupe sous traitement intensif que dans le groupe sous traitement conventionnel (tableau I). Cette meilleure prise en charge intégrée des facteurs de risque a conduit à une réduction considérable de la morbidité liée à la macro- et à la microangiopathie. Ainsi, par comparaison au groupe dit conventionnel, le risque relatif de maladies cardio-vasculaires, ajusté pour différents facteurs de confusion, a été de 0,47 (intervalle de confiance à 95 % ou IC : 0,24-0,73), celui de néphropathie de 0,39 (IC : 0,17-0,87), celui de rétinopathie de 0,42 (IC : 0,21-0,86) et celui de neuropathie autonome de 0,37 (IC : 0,18-0,79) (tableau I).

Le traitement intensif a été bien toléré dans l'ensemble, sans augmentation significative du nombre d'hypoglycémies, sans hypotension majeure et sans myopathie dans le groupe intensif.

TABLEAU I. MODIFICATIONS DES CRITÈRES D'ÉVALUATION INTERMÉDIAIRES ET DES CRITÈRES D'ÉVALUATION MAJEURS (COMPLICATIONS DE MACRO- ET MICRO-ANGIOPATHIE) CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 SOUMIS À UN TRAITEMENT MULTIFACTORIEL INTENSIF ET CHEZ CEUX SOUMIS À UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE CONVENTIONNELLE (N = NOMBRE DE PATIENTS).

Variables	Traitement conventionnel	Traitement intensif	Valeur de p
<b>Critères intermédiaires</b>	n = 63	n = 67	
Glycémie à jeun (mg/dl)	-18	- 52	< 0,001
HbA <sub>1c</sub> (%)	+ 0,2	- 0,5	< 0,001
Pression systolique (mm Hg)	- 3	- 14	< 0,001
Pression diastolique (mm Hg)	- 8	- 12	0,006
Cholestérol total (mg/dl)	- 3	- 50	< 0,001
Cholestérol LDL (mg/dl)	- 13	- 47	< 0,001
Cholestérol HDL (mg/dl)	+ 7	+ 6	NS
Triglycérides (mg/dl)	+ 9	- 41	0,015
Tabagisme (n)	- 6	- 7	NS
Microalbuminurie (mg/24 h)	+ 30	- 20	0,007
<b>Critères majeurs</b>	n = 80	n = 80	
Événements cardio-vasculaires	85 (n = 35)	33 (n = 19)	0,007
- décès cardio-vasculaires	7	7	
- infarctus non fatals	17	5	
- AVC non mortels	20	3	
- revascularisation	27	11	
- amputations	14	7	
Néphropathie	n = 31	n = 16	0,003
Rétinopathie	n = 51	n = 38	0,02
Neuropathie autonome	n = 43	n = 24	0,002

Les auteurs concluent qu'une approche intensive, prolongée et globale, centrée simultanément sur plusieurs facteurs de risque modifiables, est capable de réduire d'environ 50 % le risque de maladies cardio-vasculaires, au même titre que les complications de microangiopathie, chez des patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie. Seulement 5 patients doivent être traités de cette façon durant 7,8 années pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur.

## DISCUSSION

Les résultats de l'étude Steno-2, rapportés après quelque 8 années de suivi (13), confirment les résultats positifs observés sur les complications de microangiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie autonome) publiés après 4 années d'intervention (14). Mais les résultats les plus spectaculaires de cette approche intensive multifactorielle concernent la problématique cardio-vasculaire (15). La diminution de 50 % est impressionnante et environ 20 % supérieure aux résultats publiés avec les interventions centrées sur un seul facteur de risque, que ce soit l'hyperglycémie (3), l'hypertension artérielle (4, 5) ou les dyslipidémies (6, 7). De grandes études prospectives sont actuellement en cours avec les glitazones, nouveaux antidiabétiques oraux insulinosensibilisateurs,

pour également démontrer un effet positif sur la problématique cardio-vasculaire du patient diabétique de type 2 : notamment, l'étude DREAM avec la rosiglitazone et l'étude PROACTIVE avec la pioglitazone.

Les résultats de l'étude Steno-2 ont des implications considérables pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2, en particulier ceux à haut risque de par la présence d'une microalbuminurie, sujets qui représentent environ un tiers de la population avec ce type de diabète. Dans ce groupe de patients, il apparaît particulièrement important de corriger de façon optimale la pression artérielle, notamment par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (16). Par ailleurs, comme la plupart des patients diabétiques de type 2 ont au moins une surcharge pondérale, il convient également de mettre en place des moyens pour obtenir un amaigrissement durable, capable d'améliorer l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires sus-mentionnés (17). L'étude Steno-2 a cependant confirmé toutes les difficultés d'obtenir une perte pondérale prolongée significative chez les patients diabétiques de type 2 (13). Au vu de l'importante morbi-mortalité dans la population diabétique de type 2, à l'origine d'un coût socio-économique considérable (18), il est capital de développer des stratégies de prise en charge globale et intensive. Il est cependant à craindre que ce type de prise en charge soit plus difficile à appliquer par le médecin de terrain dans sa pratique quotidienne que dans un centre de référence prestigieux comme le "Steno Diabetes Center" de Copenhague. Quoi qu'il en soit, les preuves sont là, irréfutables. Les objectifs sont à présent connus, à tout un chacun d'essayer de les atteindre.

## RÉFÉRENCES

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
2. Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 29-32.
3. 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**, 837-853.
4. UK Prospective Diabetes Study Group.— Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *Br Med J*, 1998, **317**, 713-721.

5. Kaplan NM.— Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus : guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med*, 2001, **135**, 1079-1083.
6. Gotto AM.— Lipid management in diabetic patients : lessons from prevention trials. *Am J Med*, 2002, **112** (Suppl 8A), 19S-26S.
7. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF.— Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 7-23.
8. Yki-Järvinen H.— Management of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk : lessons from intervention trials. *Drugs*, 2000, **60**, 975-983.
9. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 659-666.
10. European Study Group.— A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group. *Diabetic Med*, 1999, **16**, 716-730.
11. Halimi S, et groupe de travail de l'AFSSAPS.— Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations : texte long, argumentaire. *Diabetes Metab*, 1999, **25** (Suppl 6), 1-79.
12. American Diabetes Association.— Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S33-S50.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
14. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al.— Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999, **353**, 617-622.
15. Solomon CG.— Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 457-459.
16. Scheen AJ, Estrella F, Weekers L.— Hypertension artérielle et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 789-795.
17. Scheen AJ.— Current management of coexisting obesity and type 2 diabetes. *Drugs*, 2003, in press.
18. Massi-Benedetti M (Ed).— The cost of diabetes type II in Europe. The CODE-2 study. *Diabetologia*, 2002, **45** (Suppl 1), S1-S28.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.