

Références

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-9.
3. Fireman B, Black S, Shinefield H, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 10-6.
4. Appelman C, Van Balen F, Van de Lisdonck E, et al. NHG-Standaard Otitis media acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999; 42 (8): 362-6.
5. O'Brien K, Moulton L, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 355-61.
6. Rédaction Prescrire. Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valent. Prévient les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescr* 2001; 21 (221): 645-51.
7. Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Rapport. Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

Nom de marque

Vaccin pneumococcique 23-valent: Pneumo 23®

L'étude Steno-2: prise en charge multifactorielle du diabète de type 2

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: 383-93.

Analyse : P. Sunaert, L. Feyen



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une intervention intensive, ciblée, multifactorielle sur la survenue de complications cardiovasculaires chez des patients présentant un diabète de type 2 avec microalbuminurie?

Contexte

Les patients atteints d'un diabète de type 2 présentent un risque d'affection cardiovasculaire (coronarien, affections vasculaires cérébrales ou périphériques) deux à quatre fois plus important que celui des non-diabétiques. Plusieurs RCTs ont montré l'efficacité d'un traitement intensif de l'hypertension artérielle et des troubles lipidiques sur le nombre de complications cardiovasculaires. Un contrôle glycémique intensif montre une tendance vers la diminution des complications cardiovasculaires mais nous manquons de RCT montrant une réduction significative. Un résultat pareillement positif est attendu pour un arrêt du tabagisme et une activité physique comme celui observé chez des patients non-diabétiques¹. Ces résultats d'études sont intégrés dans les recommandations (inter)nationales dans lesquelles une prise en charge multifactorielle des différents facteurs de risque est recommandée. Mais nous ne disposons pas,

à ce jour, de données sur l'efficacité d'une telle prise en charge multifactorielle dans la pratique.

Population de l'étude

Durant la période 1992-1993, 315 patients atteints d'un diabète de type 2 ont été recrutés par le Steno Diabetes Center in Copenhagen². Pour être inclus, les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes: être âgé de 40 à 65 ans et avoir une albuminurie de 30 à 300 mg/24 heures (quatre échantillons de 24 heures sur six positifs). Les critères d'exclusion étaient: insuffisance pancréatique ou diabète secondaire à une pancréatite, abus d'alcool, affection rénale non-diabétique, cancer et espérance de vie inférieure à quatre ans. Finalement, 160 patients, dont 41 femmes, sont inclus, avec un âge moyen de 55,1 ans. Leur BMI moyen est de 30 kg/m² et leur pression artérielle moyenne de 146/85 mm Hg dans le groupe intervention et 149/86 mm Hg dans le groupe traitement conventionnel.

Protocole d'étude

L'étude est randomisée et ouverte. Après stratification pour la microalbuminurie (30-100 et 101-300 mg/24 heures), les patients sont attribués au hasard soit dans un groupe intervention (traitement intensif), soit dans un groupe contrôle (traitement

conventionnel). Un avis diététique est donné dans les deux groupes avant randomisation.

Le suivi dans le groupe traitement intensif est assuré par une équipe (médecin, infirmière, diététicien) et consiste en une prise en charge multifactorielle sur base d'une modification de comportement (régime, activité physique, arrêt du tabagisme) et un traitement médicamenteux progressif des différents facteurs de risque. Les patients sont revus en consultation en moyenne tous les trois mois. Les patients du groupe traitement conventionnel sont suivis par leur médecin traitant qui peut faire usage des recommandations de la Danish Medical Association. Les valeurs-cibles fixées dans le groupe traitement intensif sont plus strictes que dans le groupe traitement conventionnel et ont été modifiées, dans les deux groupes, en cours d'étude (voir tableau).

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est composite: complications macrovasculaires, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, pontage coronarien, angioplastie transluminale percutanée, accident vasculaire non fatal, revascularisation ou amputation des membres inférieurs. Tous ces événements sont jugés par un comité indépendant du groupe auquel le patient appartient. Les critères de jugement secondaires sont la survenue de complications microvasculaires, l'incidence de néphropathie, la survenue et/ou la progression d'une rétinopathie diabétique et une neuropathie.

Résultats

Après un suivi moyen de 7,8 ans, la seule différence significative observée entre les deux groupes en ce qui concerne les modifications d'hygiène de vie, est l'ingestion quotidienne de lipides et d'hydrates de carbone: dans le groupe traitement intensif la réduction de lipides est de 10,4% pour 6,8% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

Tableau: Valeurs-cibles fixées dans le protocole des groupes traitement conventionnel et intensif pour les périodes 1993 à 1999 et 2000 à 2001.

| | Traitement conventionnel | | Traitement intensif | |
|---|--------------------------|-----------|---------------------|-----------|
| | 1993-1999 | 2000-2001 | 1993-1999 | 2000-2001 |
| Pression artérielle systolique (mm Hg) | < 160 | < 135 | < 140 | < 130 |
| Pression artérielle diastolique (mm Hg) | < 95 | < 85 | < 85 | < 80 |
| HbA1 _C (%) | < 7,5 | < 6,5 | < 6,5 | < 6,5 |
| Cholestérol total (mg/dl) | < 250 | < 190 | < 190 | < 175 |
| Triglycérides (mg/dl) | < 195 | < 180 | < 150 | < 150 |

DISCUSSION

Groupe sélectif de patients

Cette étude inclut des patients diabétiques de type 2, âgés de 40 à 65 ans, présentant une microalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine de 30 à 300 mg/24 heures). Ceci correspond environ à 20% - 25% des diabétiques de type 2. Les critères de diagnostic de

Critères de jugement primaires

En cours d'étude, 118 événements cardiovasculaires ont été enregistrés: 33 (chez 19 patients) dans le groupe traitement intensif versus 85 (chez 35 patients) dans le groupe traitement conventionnel. Le **hazard ratio** non-corrigé pour les affections cardiovasculaires est de 0,47 (IC à 95% de 0,24 à 0,73; $p = 0,008$), groupe traitement intensif versus groupe traitement conventionnel. Après correction pour la durée du diabète, l'âge, le sexe, le statut tabagique et la présence d'une affection cardiovasculaire à l'inclusion, le hazard ratio reste de 0,47 (IC à 95% de 0,22 à 0,74; $p = 0,01$). Les critères de jugement intermédiaires (HbA1_C, pressions artérielles systolique et diastolique, cholestérol total et LDL-cholestérol, triglycérides) sont plus diminués dans le groupe traitement intensif versus groupe traitement conventionnel.

Critères de jugement secondaires

Dans le groupe traitement intensif, on observe significativement moins de néphropathies, de rétinopathies et de neuropathies autonomes. En cours d'étude, 42 épisodes d'hypoglycémie légère sont survenus dans le groupe traitement intensif versus 39 dans le groupe traitement conventionnel ($p = 0,50$). Pour les épisodes sévères, les chiffres sont de 5 versus 12 ($p = 0,12$). Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé avec le traitement intensif.

Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement intensif de plusieurs facteurs de risque chez des patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie diminuée, à long terme, le risque d'événements cardiovasculaires et microvasculaires de 50%.

Financement

Non mentionné.

Conflits d'intérêt

Trois des auteurs mentionnent des intérêts avec différentes firmes pharmaceutiques.

rénale est moins évidente. Mais la microalbuminurie est aussi un facteur prédictif indépendant de survenue de morbidité cardiovasculaire (OR 1,8; IC à 95%: 1,2-2,8) et de mortalité (OR 3,1; IC à 95%: 1,5-2,6)³. Les patients inclus dans cette étude présentaient donc un risque de pathologie cardiovasculaire plus élevé que la moyenne des patients diabétiques de notre pratique. La fréquence élevée de complications cardiovasculaires dans le groupe traitement conventionnel confirme que les patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie représentent un groupe à risque de pathologie cardiovasculaire important et qu'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardiovasculaires est indispensable dans ce groupe.

Éléments de l'intervention

Les valeurs-cibles dans l'intervention (pression artérielle, glycémie, profil lipidique) sont plus strictes que celles proposées jusqu'à ce jour. Un IEC est administré à tous les patients, les indications d'administration d'acide acétylsalicylique sont élargies et les patients recevaient tous un supplément quotidien de vitamines et de minéraux. Les critères ont été renforcés en cours d'étude. Dans l'article, le choix des différents aspects de l'intervention et des valeurs-cibles n'est ni motivé ni étayé. En 1993, date du début de l'étude, les preuves pour la majorité de ces options n'existaient pas.

La réduction de risque absolue de 20% (NNT = 5), est calculée dans cet article comme étant la différence entre les pourcentages de patients qui font un ou plusieurs incidents. Elle est élevée comparée aux réductions de risque absolues obtenues dans d'autres études envisageant un ou deux facteurs de risque. L'intervention est complexe dans cette étude et il est donc difficile de mettre en évidence les facteurs qui ont le plus contribué à cette réduction de risque et, conséquemment, de déterminer la meilleure voie pour la pratique. Pour la plupart des aspects de l'intervention, des preuves suffisantes apportées par d'autres études existent actuellement. Pour les patients diabétiques, le bénéfice le plus important au point de vue cardiovasculaire peut être obtenu par un traitement intensif de la pression artérielle et du profil lipidique. Chez les patients diabétiques avec risque cardiovasculaire augmenté, un traitement par acide acétylsalicylique et une statine est initié quelles que soient les valeurs lipidiques^{1,4,5}. Les preuves de l'efficacité d'un contrôle glycémique étroit sur les complications cardiovasculaires sont limitées à des études épidémiologiques qui ont montré, principalement, une réduction des complications microvasculaires (également démontrée dans des RCTs) et une réduction moins nette des complications

cardiovasculaires⁶. Un avis incitant à l'arrêt du tabac est obligatoire chez les patients diabétiques, mais ce facteur de risque semble dans cette étude, malgré l'offre de sessions d'aide à l'arrêt, difficile à influencer, tout comme les autres variables d'hygiène de vie (régime, activité physique). L'efficacité finale de la modification de comportement sur les risques cardiovasculaires est plutôt limitée. Tous les patients du groupe traitement intensif reçoivent un IEC. Il n'existe pas actuellement d'accord unanime sur une efficacité des IEC sur le risque cardiovasculaire en dehors de leur effet antihypertenseur⁷⁻⁹. L'efficacité de l'administration, en routine, de vitamines et de minéraux n'est pas prouvée¹⁰.

Faisabilité dans la pratique quotidienne

En fin d'article, les auteurs posent les questions de savoir si ces résultats sont accessibles dans la pratique et de la meilleure façon d'implanter ces observations. Même dans cette étude, avec des patients motivés et une équipe tout aussi motivée, les valeurs-cibles ne semblaient pas toujours accessibles. La valeur-cible de pression artérielle systolique n'est atteinte que chez 50% des patients, la valeur-cible d'HbA_{1c} chez moins de 20% des sujets. La fixation de valeurs-cibles dans un protocole doit être bien cadrée parce qu'elle peut conduire à beaucoup de frustration et de démotivation chez les patients et les soignants. Il demeure important de fixer des valeurs-cibles accessibles en concertation avec le patient.

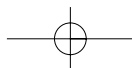
Le suivi d'un tel protocole demande une discipline stricte du patient. Les patients inclus dans cette étude semblent très motivés pour suivre les recommandations, personne n'ayant abandonné au cours des huit années de durée de cette recherche. Nous pouvons nous attendre à une situation différente dans une population « tout venant » de médecins généralistes.

Un aspect important de l'intervention est l'organisation des soins. Les patients inclus dans le groupe intervention sont suivis par une équipe (médecin, diététicien, infirmière) dans le Steno Diabetes Center et reçoivent une éducation intensive à propos de l'hygiène de vie (régime, tabac, activité physique). Les patients inclus dans le groupe traitement conventionnel étaient ensuite suivis par le médecin généraliste sans soutien complémentaire. Les médecins traitants pouvaient se référer aux recommandations de la Danish Medical Association. L'article ne fournit aucun renseignement sur la qualité du suivi par les généralistes. Une autre recherche a montré que l'organisation des soins est une condition complémentaire importante qui contribue également à la qualité finale des soins. Les résultats de cette étude doivent également être mis en perspective par rapport à ces données¹¹.

CONCLUSION



Cette étude montre qu'une prise en charge intensive, multifactorielle, de différents facteurs de risque cardiovasculaire chez des patients diabétiques avec microalbuminurie diminue de moitié le risque d'événement cardiovasculaire comparée à un traitement conventionnel. D'autres études doivent montrer la faisabilité de l'implantation de ces observations dans la pratique.



Références

1. Malcolm J, Meggison H, Sigal R. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid* 2003; 9: 621-50.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.
3. Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (eerste herziening). *Noot 23. Huisarts Wet* 1999; 42: 67-84.
4. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Technical Review. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-47.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
6. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation 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.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of anti-oxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
11. Griffin S, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance for people with diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

L'acbose prévient-il les complications cardiovasculaires ?

Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose Treatment and the risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients with impaired Glucose Tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; 290: 486-94.

Analyse : P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

L'administration d'acbose à des patients présentant une intolérance glucidique permet-elle de réduire leur risque cardiovasculaire ainsi que leur risque de présenter une hypertension artérielle ?

Contexte

La morbidité et la mortalité cardiovasculaires des patients diabétiques sont particulièrement élevées et redoutées. Cet accroissement du risque cardiovasculaire est déjà présent avant la survenue du diabète (glycémie à jeun > 126 mg/100 ml), en cas d'intolérance glucidique (IGT : < 200 mg/100 ml et glycémie > 140 mg/100 ml, 2 heures après l'administration de 75 g de glucose oral).

L'acbose, un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, avait précédemment montré une efficacité (non comparée

à celle des modifications de style de vie) dans la prévention de la survenue de diabète chez des personnes présentant une IGT¹. Cette réduction s'accompagne-t-elle d'une diminution du risque cardiovasculaire et de survenue d'une HTA ?

Population étudiée

L'étude inclut 1429 sujets présentant une IGT et recrutés dans des consultations hospitalières en Amérique du Nord ou en Europe. Ils présentent un âge de 40 à 70 ans, avec une moyenne de 54,5 ans (ET : 7,9) un BMI entre 25 et 40 kg/m² (BMI moyen de 30,9 ± 4,2) et 49% sont de sexe masculin, pour 51% de femmes. Les sujets inclus présentent une intolérance glucidique (selon les critères de l'OMS) et une glycémie à jeun entre 100 et 140 mg/dl. Les facteurs d'exclusion : un événement cardiovasculaire

