



Les objectifs préconisés dans la recommandation française sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 sont-ils encore d'actualité ?

Denis Pouchain¹, Jean-Pierre Lebeau², Christophe Berkhout³, Jean-Yves Le Reste⁴, Alain Moreau⁵, Franck Wilmart⁶
 sous l'égide du Conseil scientifique du Collège national des généralistes enseignants

exercer 2010;94:147-56.

d.pouchain@cngc.fr

La recommandation Afssaps-HAS sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (DT2) date de novembre 2006. Elle était essentiellement basée sur les résultats du programme UKPDS dont le niveau de preuve est faible et les résultats controversés. Depuis cette date, une dizaine d'essais randomisés concernant le traitement médicamenteux du DT2 ont été publiés dans de grandes revues internationales.

- Il n'y a pas de preuve qu'abaisser l'HbA1c en dessous de 6,5 % prévient les complications cardiovasculaires qui sont les plus fréquentes. Cette stratégie semble même avoir un rapport bénéfice/risque défavorable sauf pour les sujets jeunes obèses dont le DT2 est récent. Pour ces derniers, les données sont cependant sujettes à (pré)cautions.
- Abaisser la pression artérielle systolique des patients DT2 en dessous de 130 mmHg ne procure aucun bénéfice clinique par rapport à < 140 mmHg.
- L'intérêt d'une dose cardiopréventive d'aspirine est controversé, sauf chez les patients DT2 en prévention secondaire, et chez ceux à haut risque cardiovasculaire (> 10 % à 10 ans) en prévention primaire sous réserve d'un risque hémorragique individuel faible.
- La prise en charge multifactorielle des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire a fait la preuve de son efficacité en termes de morbidité.

La recommandation française est décalée par rapport aux récentes données de la science. Il est temps de la mettre à jour afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du DT2, et d'aider les médecins à améliorer le confort et la santé de leurs patients.

Départements de médecine générale - UFR Paris-Ouest¹, Tours², Lille³, Brest⁴, Lyon⁵, Paris 7 Denis Diderot⁶

Conseil scientifique du CNGE : Claude Attali, Isabelle Aubin-Auger, Gérard Bourrel, Pierre-Louis Druais (président), Paul Frappé, Bernard Gay, Serge Gilberg, Caroline Huas, Laurent Letrilliart, Luc Martinez, Alain Mercier, Alain Moreau, Denis Pouchain, Vincent Renard (Vice-président), Matthieu Schuers.

Mots-clés
Diabète de type 2
Recommandations
Objectifs de traitement
Médicaments antidiabétiques

Introduction

La dernière recommandation de bonne pratique (RBP) Afssaps-HAS¹ sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (DT2) date de novembre 2006. Son argumentation reposait essentiellement sur le programme *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), considéré comme la référence incontournable. À cette époque, c'était quasiment le seul programme d'essais randomisés dans le DT2. Les objectifs préconisés dans la recommandation étaient les suivants :

- maintenir l'HbA1c < 6,5 % (recommandation de grade B) ;

- maintenir la pression artérielle (PA) < 130/80 mmHg (grade B) ;
- prescrire de l'aspirine à dose cardiopréventive en cas de DT2 à haut risque cardiovasculaire (DT2 associé à au moins un autre facteur de risque CV) en prévention primaire (grade C).

Le grade B d'une recommandation signifie qu'elle est basée sur des présomptions de preuve et non sur des preuves établies. Le grade C repose sur un faible niveau de preuve scientifique.

Pour bien comprendre et interpréter les résultats des essais UKPDS, il faut en réévaluer les 2 principales publications : UKPDS 33 et 34.

Le projet UKPDS a été conçu à la fin des années 1975, et les 2 principales études portant sur l'impact clinique de la réduction de l'hyperglycémie chronique^{2,3} ont été publiées en 1998. À l'époque, il n'y avait aucune preuve que les médicaments antidiabétiques diminuaient l'incidence des complications micro- et macrovasculaires des patients atteints de DT2.

D'un point de vue méthodologique, UKPDS 33 et 34 étaient des essais randomisés en ouvert, d'une durée de 10 ans, sans placebo dans le groupe témoin. Les critères de jugement et les effectifs ont été modifiés au fil des différentes publications et le protocole initial n'a jamais été publié.

Ces caractéristiques méthodologiques fragiles expliquent le grade B des recommandations qui en découlent. Par ailleurs, UKPDS concernait uniquement des patients jeunes (âge moyen : 53 ans), dont le diagnostic de DT2 était récent (< 1 an) à l'inclusion.

Les résultats de UKPDS

Dans UKPDS 33, l'HbA1c moyenne a été de 7 % dans le groupe traité *versus* 7,9 % dans le groupe témoin. Cet essai en ouvert a démontré que les sulfamides et l'insuline réduisaient l'incidence des « photocoagulations rétinienne » de 25 % (IC95 = 7-40, $p = 0,001$), et n'avaient aucun effet sur les autres complications microvasculaires, macrovasculaires et la mortalité totale². Le critère « photocoagulation rétinienne » est subjectif, car l'ophtalmologiste prenait la décision en connaissant le groupe de randomisation du patient (par prudence, il avait davantage tendance à intervenir sur un patient non traité). Par ailleurs, ce critère n'était pas spécifié dans

	Intensif n = 5 128 (%)	Standard n = 5 123 (%)	Hazard-Ratio (IC95 %)	<i>p</i>
IdM + AVC + Décès CV	352 (6,9)	371 (7,2)	0,90 (0,78-1,04)	0,16
Mortalité totale	257 (5,0)	203 (4,0)	1,14 (1,01-1,46)	0,04
Mortalité CV	135 (2,6)	94 (1,8)	1,35 (1,04-1,76)	0,02
IdM non fatals	186 (3,6)	235 (4,6)	0,76 (0,62-0,92)	0,004
AVC non fatals	67 (1,3)	61 (1,2)	1,06 (0,75-1,50)	0,74

Tableau 1. Événement cliniques cardiovasculaires et décès dans ACCORD

les publications intermédiaires de l'essai. Il est apparu pour la première fois en 1984, puis a disparu jusqu'en 1995 pour réapparaître en 1998, un peu selon les « besoins de démonstration » des auteurs. Ce bénéfice fragile est à mettre en perspective avec une augmentation significative des hypoglycémies sévères (0,7 %/an/patient dans le groupe témoin *vs* 1,8 %/an/patient dans le groupe insuline, $p < 0,0001$) et du poids (+ 2,9 kg en moyenne, $p < 0,001$, et + 4 kg dans le groupe insuline). De son côté, UKPDS 34 concernait uniquement les patients en surcharge pondérale

ou obèses³. Cet essai randomisé en ouvert a comparé une dose moyenne de 2 g/j de metformine dans le groupe traité à un groupe sous sulfamides ou insuline et à un groupe témoin sous régime seul. L'HbA1c moyenne a été de 7,4 % dans le groupe metformine et dans le groupe sulfamides ou insuline *vs* 8 % dans le groupe témoin. Comparativement au groupe sulfamides ou insuline et au groupe régime seul (entre lesquels il n'y avait pas de différence sur les complications macrovasculaires et microvasculaires, photocoagulations rétinienne incluses), les patients du groupe metformine ont eu une diminution de 32 % (IC95 = 13-47 ; $p = 0,002$) du risque relatif de toutes les complications liées au diabète (critère très composite). Le nombre de sujets à traiter (NST) pendant 10 ans était de 74 pour éviter un événement quel qu'il soit. Il y a eu également une diminution de 42 % (IC95 = 9-63 ; $p = 0,017$, NST 10 ans = 192) de la mortalité liée au diabète, une diminution de 39 % (IC95 = 11-59 ; $p = 0,01$, NST 10 ans = 428) du risque d'infarctus du myocarde (IdM) et enfin une diminution de 36 % (IC95 = 9-55, $p = 0,011$, NST 10 ans = 408) de la mortalité totale. La différence observée chez les patients obèses n'était pas corrélée à la diminution de l'HbA1c, mais à l'utilisation de la metformine. Cependant, UKPDS 34 n'est pas exempt de biais majeurs : le seuil de signification statistique est passé de 1 % à 5 % en cours d'étude, plusieurs analyses intermédiaires ont créé une « inflation » du p et leur publication a possiblement biaisé les comportements des médecins. Enfin, 2 187 patients ont été inclus, mais seulement 1 704 analysés, et il y a eu de nombreuses modifications de la question de recherche et des critères de jugement en cours d'étude.



© Fotolia



Bien qu'entachés de biais méthodologiques et biostatistiques, les résultats de UKPDS^{2,3} expliquent pourquoi la metformine est le médicament de première intention préconisé dans la RBP (même chez les patients à poids normal), et pourquoi les sulfamides et l'insuline sont recommandés uniquement pour prévenir les complications microvasculaires, ce qui est une extension « élargie » de la « photocoagulation rétinienne » significativement réduite dans UKPDS 33.

Au total, malgré les espoirs entrevus dans UKPDS, les faiblesses méthodologiques de ces essais ne permettaient pas de baser la RBP de 2006 sur des preuves tangibles⁵⁻⁷. Depuis 2006, de nombreux essais randomisés de bonne qualité ont été publiés dans des revues internationales et les associations européennes et nord-américaines de diabétologie ont mis leurs recommandations à jour.

L'objectif de cet article est de faire une revue factuelle des grands essais publiés depuis 2006 sur :

- le taux d'HbA1c ayant un rapport bénéfice/risque optimal ;
- les chiffres de pression artérielle systolique (PAS) « recommandables » ;
- l'impact clinique de la prescription d'une dose cardiopréventive d'aspirine.

La prescription d'une statine chez les patients DT2 ne sera pas abordée car elle ne prête pas à controverse⁴. Les effets démontrés de la prise en charge éducative feront l'objet d'un second article.

Quelles cibles pour L'HbA1c ?

L'essai ACCORD

Cet essai randomisé nord-américain financé par les autorités de santé⁸ avait pour objectif de mesurer les bénéfices et les risques d'un traitement médicamenteux progressivement intensif (y compris l'insuline) de l'hyperglycémie chronique amenant l'HbA1c < 6 %, vs une prise en charge, dite standard, la maintenant entre 7 % et 7,9 %. Le critère de jugement principal était composite, associant les IdM, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les décès cardiovasculaires (décès CV). Le critère de jugement secondaire était la mortalité totale.

	Intensif n = 5 128 (%)	Standard n = 5 123 (%)	P
Hypoglycémies nécessitant une intervention médicale	538 (10,5)	179 (3,5)	< 0,001
Hypoglycémies nécessitant l'intervention d'un tiers	830 (16,2)	261 (5,1)	< 0,001
Événements sévères non hypoglycémiques	113 (2,2)	82 (1,6)	0,03
Prise de poids > 10 kg	1 399 (27,8)	713 (14,1)	< 0,001

Tableau 2. Événements indésirables dans ACCORD

Cet essai programmé sur 5 ans a inclus 10 251 patients âgés en moyenne de 62,2 ans, diabétiques de type 2 depuis 10 ans et dont l'HbA1c moyenne était à 8,1 % à l'inclusion. Trente-cinq pour cent d'entre eux étaient en prévention secondaire. Après 4 mois de traitement et pendant 40 mois, l'HbA1c moyenne était de 6,4 % dans le groupe traitement intensif (objectif < 6 % non atteint) et de 7,5 % dans le groupe prise en charge standard. ACCORD a été arrêté au bout de 3,5 ans à cause d'une augmentation significative de 14 % de la mortalité totale, et de 35 % de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe traitement intensif (tableau 1). Au moment de l'arrêt, il n'y avait pas de différence significative sur le critère de jugement principal composite dans le groupe traitement intensif malgré une réduction significative de 24 % des IdM non fatals. Autrement dit, moins d'infarctus mais plus de décès toutes causes confondues.

Cette surmortalité a d'abord été rapportée aux hypoglycémies sévères. Une analyse *a posteriori* a montré qu'il y avait effectivement une corrélation significative entre mortalité et hypoglycémies sévères⁹. Cependant, l'incidence des décès liés aux hypoglycémies sévères était comparable dans le groupe traitement intensif et dans le groupe standard. Les hypoglycémies ne peuvent donc pas expliquer la différence de mortalité totale et cardiovasculaire entre les groupes.

En termes de tolérance, le nombre d'événements indésirables graves a été significativement plus élevé dans le groupe traitement intensif, en particulier les hypoglycémies sévères. Le nombre de patients à traiter pour observer une hypoglycémie sévère nécessitant une intervention médicale a été de 14 par an (tableau 2).

La conclusion d'ACCORD est qu'abaisser l'HbA1c en dessous de 6,5 % chez des patients DT2 depuis 10 ans et âgés de 60 ans augmente significativement la mortalité totale, cardiovasculaire et le nombre d'hypoglycémies sévères.

Les résultats de cet essai questionnent l'objectif HbA1c < 6,5 % préconisé dans la RBP, d'autant que dans le groupe témoin, les patients ayant la mortalité la plus faible de tous les essais publiés dans le monde avaient une HbA1c médiane à 7,5 %.

Dans un second temps, l'équipe ACCORD a publié ses résultats sur les complications rétinienne¹⁰, et l'ensemble des complications microvasculaires¹¹. L'incidence de la progression de la rétinopathie a été de 7,3 % dans le groupe traitement intensif *versus* 10,4 % dans le groupe prise en charge standard : *hazard-ratio* (HR) = 0,67 ; IC95 = 0,51-0,87, *p* = 0,003. Cependant, sur l'ensemble des complications microvasculaires, il n'y a pas eu de différence entre les groupes.

Les auteurs concluent que le bénéfice marginal observé sur la progression des rétinopathies, et l'absence d'effet sur l'ensemble des complications microvasculaires sont à mettre en balance avec l'augmentation significative de la mortalité totale et cardiovasculaire, ainsi qu'avec celle des hypoglycémies sévères.

L'essai ADVANCE

Cet essai international randomisé financé par l'industrie pharmaceutique¹² avait pour objectif de démontrer qu'une stratégie basée sur le gliclazide (Diamicon) associé à d'autres antidiabétiques (y compris l'insuline si nécessaire) visant un objectif d'HbA1c ≤ 6,5 % diminuait les « événements vasculaires majeurs » vs une prise en charge standard visant un objectif à 7,0 %. Le critère de jugement prin-

	Intensif n = 5 571 (%)	Standard n = 5 569 (%)	Odds-Ratio (IC95 %)	P
Événements vasculaires majeurs	1009 (18,1)	1116 (20,0)	0,94 (0,82-0,98)	0,01
Événements macrovasculaires	557 (10,0)	590 (10,6)	0,97 (0,91-1,03)	0,31
IdM non fatals	153 (2,7)	156 (2,8)	0,99 (0,88-1,11)	0,86
AVC non fatals	214 (3,8)	209 (3,8)	1,01 (0,92-1,11)	0,81
Décès cardiovasculaires	253 (4,5)	289 (5,2)	0,93 (0,85-1,02)	0,12
Événements microvasculaires	526 (9,4)	605 (10,9)	0,86 (0,77-0,97)	0,01
Apparition ou aggravation néphropathie	230 (4,1)	292 (5,2)	0,79 (0,66-0,93)	0,006
Apparition ou aggravation rétinopathie	332 (6,0)	349 (6,3)	0,97 (0,90-1,05)	0,50

Tableau 3. Événements vasculaires majeurs dans ADVANCE

cial était composite et hétérogène, car les « événements vasculaires majeurs » associaient les IdM, les AVC et les décès CV (événements macrovasculaires), et l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie et/ou d'une rétinopathie (événements microvasculaires dits majeurs).

Cet essai d'une durée médiane de 5 ans a suivi 11 140 patients, âgés en moyenne de 66 ans, diabétiques de type 2 depuis 8 ans et dont l'HbA1c moyenne était de 7,5 % à l'inclusion. Trente-deux pour cent d'entre eux étaient en prévention secondaire. Pendant 5 ans, l'HbA1c moyenne a été de 6,5 % dans le groupe traitement intensif, et de 7,3 % dans le groupe prise en charge standard.

Sur le critère principal de jugement composite, il y a eu 18,1% d'« événements vasculaires majeurs » dans le groupe intensif vs 20 % dans le groupe prise en charge standard : odds-ratio (OR) = 0,90 ; IC95 = 0,82-0,98 ; p = 0,01, NST = 53 (IC95 = 30-213 pendant 5 ans). Plus précisément, il y a eu 9,4 % d'événements microvasculaires dans le groupe intensif vs 10,9 % dans le groupe standard, réduction

du risque absolu = 1,5 % (OR = 0,86 ; IC95 = 0,77-0,97, p = 0,01) mais pas de différence sur les événements macrovasculaires (tableau 3).

En termes de tolérance, les hypoglycémies sévères ont été plus fréquentes dans le groupe intensif : 2,7 % vs 1,5 % (OR = 1,86 ; IC95 = 1,42-2,40 ; p < 0,001). Le nombre de sujets à traiter intensivement pendant 5 ans pour observer une hypoglycémie sévère supplémentaire était de 84. Les auteurs de cet essai concluent qu'une stratégie d'intensification du traitement basée sur le gliclazide visant une HbA1c < 6,5 % réduit l'incidence des « événements vasculaires majeurs ». Cette conclusion qui joue sur les mots est une interprétation partisane des faits. Le tableau 3 montre clairement que le bénéfice obtenu sur le critère composite est exclusivement lié à la réduction des néphropathies (nouvelles et aggravées). La stratégie testée dans cet essai n'a eu aucun effet sur la prévention des événements cardiovasculaires. Il n'est donc pas acceptable de soutenir que cette stratégie réduit l'ensemble des « événements vasculaires majeurs ».

	Intensif n = 892 (%/an)	Standard n = 899 (%/an)	Hazard-Ratio (IC95 %)	P
Critère principal composite	235 (0,70)	264 (0,66)	0,88 (0,74-1,05)	0,14
IdM non fatals	64 (0,91)	78 (0,90)	0,82 (0,59-1,14)	0,24
AVC non fatals	28 (0,96)	36 (0,95)	0,78 (0,48-1,28)	0,32
Décès CV	38 (0,95)	29 (0,96)	1,32 (0,81-2,14)	0,26
Mortalité toutes causes	102 (0,87)	95 (0,88)	1,07 (0,81-1,42)	0,62
Hypoglycémies sévères	76 (8,5)	28 (3,1)	3,19 (2,05-5,00)	< 0,0001

Tableau 4. Événements cliniques annuels dans VADT

La vraie conclusion d'ADVANCE est qu'apporter l'HbA1c à 6,5 % chez des patients âgés de 66 ans, diabétiques depuis 8 ans et mal contrôlés, réduit les complications rénales de 5,2 % à 4,1 % (en valeur absolue) en 5 ans (NST = 90), mais n'a aucun effet sur les événements cardiovasculaires. Ce bénéfice rénal est à mettre en balance avec une nette augmentation des hypoglycémies sévères.

L'essai VADT

Cet essai américain¹³ financé par le *Department of veterans affairs office of research* avait pour objectif de démontrer qu'un contrôle glycémique intensif réduisait les complications cardiovasculaires des patients atteints de DT2. Les patients du groupe traitement intensif visaient une HbA1c inférieure de 1,5 % par rapport à celle du groupe prise en charge standard. Le critère de jugement principal était composé du taux de complications cardiovasculaires graves : IdM, AVC, décès CV, insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire, chirurgie vasculaire et amputation pour artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité totale et les complications microangiopathiques.

Cet essai d'une durée de 5,6 ans a suivi 1 791 patients, tous militaires à la retraite. Ils étaient âgés en moyenne de 60,4 ans, étaient diabétiques depuis 11,5 ans et avaient une HbA1c moyenne à 9,4 % (!) à l'inclusion. Quarante pour cent d'entre eux étaient en prévention secondaire. Durant les 5,6 années de suivi, la médiane d'HbA1c a été de 6,9 % dans le groupe intensif et de 8,4 % dans le groupe prise en charge standard.

Le taux de complications cardiovasculaires graves a été de 29,5 % dans le groupe traitement intensif vs 33,5 % dans le groupe prise en charge standard (HR = 0,88 ; IC95 = 0,74-1,05, p = 0,14). Il n'y a pas eu de différence significative ni sur chacun des composants du critère composite, ni sur la mortalité totale, ni sur les complications microangiopathiques (tableau 4). En termes de tolérance, il y a eu 24,1 % d'hypoglycémies sévères tout au long de l'essai dans le groupe traitement intensif vs 17,1 % dans le groupe prise en charge



standard ($p < 0,001$; nombre de patients à traiter pour observer une hypoglycémie sévère supplémentaire = 14 pendant 5 ans). La conclusion de VADT est que réduire l'HbA1c chez des patients âgés de 60 ans, diabétiques depuis 11 ans et très mal contrôlés n'apporte aucun bénéfice clinique micro- ou macrovasculaire tout en augmentant considérablement les hypoglycémies sévères.

La méta-analyse de Ray

Quand les résultats des grands essais randomisés ne confirment pas les croyances des cliniciens spécialisés, la recherche de la « vérité » conforme au dogme prend le chemin des méta-analyses. C'est à cet exercice que s'est livrée une équipe de biostatisticiens britanniques¹⁴. Cinq essais randomisés prospectifs ont été inclus : les 4 essais analysés dans cet article et Pro-Active, qui était le premier vrai essai randomisé en double insu ayant testé les bénéfices et les risques de la pioglitazone (en *add-on* au traitement en cours) chez des patients DT2 en prévention secondaire mal contrôlés¹⁵.

Dans cette méta-analyse portant sur 163 000 patients/années, le contrôle intensif de la glycémie (- 0,9 % par rapport au groupe témoin) a réduit de 17 % (OR = 0,83 ; IC95 = 0,75-0,93) les IdM non fatals (1 %/an vs 1,23 %/an en valeur absolue). Cette réduction correspond à environ 1 infarctus évité pour 100 patients traités intensivement pendant 5 ans. Il n'y a pas eu d'effet significatif sur les AVC ni sur la mortalité totale (OR = 1,02 ; IC95 = 0,87-1,19). Ce bénéfice est à mettre en balance avec les effets indésirables, mais les auteurs sont restés discrets sur ces derniers. Il faut aller chercher ces données dans le dernier paragraphe du chapitre résultats. 38,1 % des patients sous traitement intensif ont eu un épisode d'hypoglycémie vs 28,6 % dans le groupe prise en charge standard ; 2,3 % ont eu un épisode hypoglycémique sévère (avec hospitalisation ou nécessitant l'intervention d'un tiers) vs 1,2 % dans le groupe standard. Ces données n'ont pas bénéficié d'une analyse statistique, mais, compte tenu des effectifs, il est certain que la différence entre les groupes est significative.

Les auteurs concluent un peu abusivement que leurs résultats sont rassurants sur l'impact de la réduction de l'HbA1c sur la diminution des complications cardiovasculaires (en réalité uniquement les IdM non fatals avec une quantité d'effet négligeable), mais qu'il n'y a pas de preuve d'efficacité sur la mortalité totale. Un éditorial accompagnant ce travail souligne que le bénéfice cardiovasculaire du bon contrôle glycémique est inférieur à ce qui était espéré et en tout cas très inférieur aux effets du bon contrôle de la PA et du LDL-cholestérol¹⁶. D'un point de vue scientifique, il était discutable de faire cette méta-analyse dans la mesure où chacun des essais inclus avait été conçu pour montrer, à lui seul, une différence significative sur le critère principal. C'est un peu comme s'il fallait augmenter indéfiniment le nombre de patients dans les essais (163 000 patients/année) pour enfin mesurer des bénéfices cardiovasculaires « significatifs » de la réduction de l'HbA1c.

L'étude de cohortes de Currie

Si les études de cohortes n'ont pas le même niveau de preuve que les essais randomisés, elles ont l'avantage d'observer ce qui se passe dans la « vraie vie » avec des patients non sélectionnés, atteints de comorbidités et bénéficiant d'un suivi « habituel ». En tenant compte

des réserves liées à ce type d'étude, Currie a comparé 2 cohortes de 47 970 diabétiques de type 2 en médecine générale¹⁷. Il a observé que la mortalité totale ajustée sur les caractéristiques des patients augmentait lorsque l'HbA1c dépassait 8 % mais aussi lorsqu'elle était en dessous de 7,4 %.

Comment expliquer ces résultats ?

Première hypothèse

Les patients inclus dans les groupes « traitement standard » des essais ont bénéficié d'une excellente prise en charge de leurs autres facteurs de risque (PA et LDL-cholestérol notamment). La puissance de chacun des essais a été calculée sur un nombre d'événements attendus. Ce nombre n'ayant pas été atteint, les essais n'étaient plus assez puissants pour montrer une différence. Il aurait fallu soit augmenter le nombre de patients, soit prolonger le suivi pour atteindre le nombre d'événements nécessaire.

Deuxième hypothèse

L'hyperglycémie chronique ne répond pas à la définition d'un « vrai » facteur de risque indépendant, qui nécessite 5 conditions :

- une forte association entre le facteur de risque et la maladie ;



© Fotolia



- une courbe dose/réponse facteur de risque/maladie de type linéaire ;
- un lien chronologique entre l'exposition au facteur de risque et la maladie ;
- une plausibilité biologique entre le facteur de risque et la maladie ;
- un impact clinique des modifications ou de l'élimination du facteur de risque sur la maladie.

Pour le lien entre hyperglycémie chronique et maladies cardiovasculaires, les 4 premières conditions sont bien démontrées. En revanche, la dernière est loin de l'être au regard des résultats hétérogènes des essais randomisés solides à l'exception de UKPDS 34 (avec ses carences méthodologiques^{5,7}).

Troisième hypothèse

L'HbA1c, qui est un bon reflet de l'hyperglycémie chronique, n'est pas un paramètre biologique de substitution témoin fidèle de la réduction du risque cardiovasculaire. Sa diminution n'est pas bien corrélée à celle du risque cardiovasculaire comme l'est le LDL-cholestérol comparativement au cholestérol total par exemple.

Quatrième hypothèse

L'intensification du traitement médicamenteux pour réduire l'HbA1c en dessous de 6,5 % n'a effectivement aucun impact sur la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients dont le DT2 est « ancien », y compris en prévention secondaire.

HbA1c : conclusions pour la pratique

Chez les patients jeunes, en début de diabète, en prévention primaire, à faible risque cardiovasculaire et à faible risque hypoglycémique, il est raisonnable de maintenir l'HbA1c $\leq 7\%$ de préférence avec la metformine ;

Chez les patients plus âgés, après 8 à 10 ans de diabète, en prévention secondaire ou à haut risque CV, une HbA1c comprise entre 7,5 % et 8 % est une position acceptable¹⁸.

Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats des essais, il est difficile de transmettre un message binaire sur la nécessité de réduire (à combien ?) l'hyperglycémie chronique. Malgré de nombreux essais de bonne qualité, il n'y a pas de preuve tangible du bénéfice cardiovasculaire lié au traitement intensif de l'hyperglycémie chronique. Au moins 2 essais randomisés ont montré qu'une intervention médicamenteuse intensive sur l'HbA1c augmentait la mortalité totale et cardiovasculaire^{8,13}. De plus, une intensification du traitement médicamenteux, en particulier avec les sulfamides ou l'insuline, augmente significativement les hypoglycémies sévères et le poids.

Quelles cibles pour la pression artérielle ?

La RBP de 2006 préconise de maintenir la PA des patients DT2 $< 130/80$ mmHg. À l'inclusion dans l'essai ESCAPE, seulement 20 % des 1 047 patients DT2 hypertendus en prévention primaire avaient une PA \leq à cette cible¹⁹. Ceci témoigne probablement de la difficulté à atteindre cet objectif en médecine de première ligne. Le bénéfice lié à la réduction de la PA des patients DT2 a été démontré dans UKPDS 38. Cet essai financé par le système de santé britannique²⁰ a comparé un traitement dit « intensif » de la PA (cible $< 150/85$ mmHg) à une prise en charge plus tolérante (cible $< 180/105$ mmHg) avec un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) éventuellement associé à d'autres antihypertenseurs. Le critère principal de jugement composite regroupait tous les événements liés au diabète.

Mille cent quarante-huit patients DT2 hypertendus ont été inclus. Ils avaient en moyenne 56,5 ans, et une PA à 160/94 mmHg à l'inclusion. Pendant l'essai, les patients du groupe intensif ont eu une PA moyenne à 144/82 mmHg et ceux du groupe témoin à 154/87 mmHg ($p < 0,0001$).

Après un suivi moyen de 8,4 ans, il y a eu une réduction significative de 24 % (IC95 = 8-38, $p = 0,005$) de tous les événements liés au diabète, une réduction de

32 % (IC95 = 6-51, $p = 0,02$) des décès liés au diabète, et de 44 % (IC95 = 11-65, $p = 0,01$) des AVC.

Ces résultats valident la nécessité d'abaisser la PA des patients atteints de DT2. Ils sont à mettre en parallèle avec ceux de l'essai HOT²¹ d'optimisation de la pression artérielle diastolique (PAD). Dans cet essai ayant inclus 1 501 patients DT2, le risque d'événement cardiovasculaire grave a été multiplié par 2,06 (IC95 = 1,24-3,44, $p = 0,005$) dans le groupe dont l'objectif était une PAD ≤ 90 mmHg comparativement au groupe ayant comme objectif une PAD ≤ 80 mmHg. Aucun seuil effectif n'a été mis en évidence pour la PAS.

La RBP¹ préconise une PA $< 130/80$ mmHg pour tous les patients DT2. Cependant, le < 130 mmHg ne repose sur aucune donnée solide, et le < 80 mmHg exclusivement sur les résultats du sous-groupe de diabétiques du seul essai HOT. De ce fait, les arguments pour un objectif de PA $< 130/80$ mmHg sont ténus.

Depuis 2006, 2 études ont tenté de répondre à la question de la cible de PAS ayant un rapport bénéfice/risque favorable.

L'essai ACCORD-BP

Cet essai randomisé nord-américain financé par les autorités de santé²² a assigné la moitié des patients DT2 à une PAS dite « normale » (< 120 mmHg !), vs une PAS < 140 mmHg. Le critère de jugement principal était composite, associant les IdM non fatals, les AVC non fatals et les décès CV. Le critère de jugement secondaire était la mortalité totale.

Quatre mille sept cent trente-trois patients ont été inclus. Ils avaient 62,2 ans de moyenne d'âge, un DT2 depuis 10 ans, une HbA1c moyenne à 8,4 % et une PA moyenne à 139/76 mmHg à l'inclusion. Environ 33 % d'entre eux étaient en prévention secondaire. Au bout de 1 an, puis pendant 3,7 années supplémentaires, la PAS moyenne a été de 119,3 mmHg dans le groupe intensif, vs 133,5 mmHg dans le groupe témoin ($p < 0,0001$).

L'incidence annuelle du critère principal a été de 1,87 % dans le groupe intensif vs 2,09 % dans le groupe témoin (HR = 0,88 ; IC95 = 0,73-1,06, $p = 0,20$).



	Intensif n = 2 363 (%/an)	Standard n = 2 371 (%/an)	Hazard-Ratio (IC95 %)	P
IdM + AVC + Décès CV	208 (1,87)	237 (2,09)	0,88 (0,73-1,06)	0,20
IdM non fatals	126 (1,13)	146 (1,28)	0,87 (0,68-1,10)	0,25
AVC non fatals, (critère secondaire)	36 (0,32)	62 (0,53)	0,59 (0,39-0,89)	0,01
Décès cardiovasculaires	60 (0,52)	58 (0,49)	1,06 (0,74-1,52)	0,74
Mortalité toutes causes	150 (1,28)	144 (1,19)	1,07 (0,85-1,35)	0,55

Tableau 5. Événements cliniques dans ACCORD-BP

L'incidence annuelle de la mortalité totale a été de 1,28 % vs 1,19 % (HR = 1,07 ; IC95 = 0,85-1,35, p = 0,55). Enfin, l'incidence annuelle absolue des AVC (critère secondaire) a été respectivement de 0,32 % et 0,53 % : HR = 0,59 ; IC95 = 0,39-0,89, p = 0,01 (tableau 5).

En termes d'effets indésirables, l'incidence annuelle imputée aux médicaments anti-hypertenseurs a été de 3,3 % dans le groupe intensif, versus 1,3 % dans le groupe standard (p < 0,001).

En conclusion, amener la PA systolique des patients DT2 à haut risque en dessous de 120 mmHg ne confère aucun bénéfice par rapport à une PAS < 140 mmHg. Le résultat sur les AVC (critère secondaire) a une valeur exploratoire à confirmer par un essai ayant cet événement comme critère principal.

L'étude INVEST-BP

Cette étude observationnelle multicentrique²³, financée à la fois par l'université de Floride et l'industrie pharmaceutique, avait pour objectif de mesurer l'impact de la PAS sur les événements cardiovasculaires des patients atteints de DT2. Ces patients, tous en prévention secondaire, ont été stratifiés selon qu'ils avaient une

PAS bien contrôlée (< 130 mmHg), une PAS « correctement » contrôlée (entre 130 et 140 mmHg) et une PAS mal contrôlée (> 140 mmHg).

Cette étude non randomisée a exploré un sous-groupe de 6 400 patients DT2 ayant une maladie coronaire, extraits des 22 576 patients inclus dans l'essai INVEST²⁴. Le critère de jugement principal associait les IdM, les AVC non fatals et les décès CV. Les patients étaient âgés de 66 ans. Deux mille deux cent cinquante-cinq d'entre eux étaient bien contrôlés, 1 970 étaient « correctement » contrôlés et 2 175 mal contrôlés.

Pendant 16 893 patients/années de suivi, et après ajustement sur les différences entre les groupes à l'inclusion, 12,7 % des patients bien contrôlés, 12,6 % des patients « correctement » contrôlés et 19,8 % des patients mal contrôlés ont eu au moins 1 des événements du critère principal. Il n'y avait pas de différence significative entre les bien contrôlés et les « correctement » contrôlés : HR ajusté = 1,11 (IC95 = 0,93-1,32, p = 0,24). En revanche, il y avait une augmentation significative des événements entre les patients mal contrôlés et les patients « correctement » contrôlés : HR ajusté = 1,46 (IC95 = 1,25-1,71, p < 0,001).

Au total, il n'y avait pas de différence significative entre une PAS < 130 mmHg et une PAS comprise entre 130 et 140 mmHg. En revanche, il y avait un bénéfice clinique en faveur d'une PAS comprise entre 130 et 140 mmHg par rapport à une PAS > 140 mmHg.

Même si cette étude non randomisée n'a pas le niveau de preuve d'ACCORD-BP, elle va dans le sens qu'il n'y a pas de bénéfice clinique à abaisser la PAS en dessous de 130 mmHg.

De l'aspirine pour quels patients ?

Comme pratiquement toutes les recommandations internationales, la RBP 2006 préconise la prescription d'une dose cardiopréventive d'aspirine chez les patients DT2 en prévention secondaire et en prévention primaire chez les patients hypertendus ou à haut risque cardiovasculaire (grade C). En prévention secondaire, le bénéfice clinique d'une dose cardiopréventive d'aspirine est validé²⁵.

En prévention primaire, cette recommandation repose essentiellement sur l'analyse en sous-groupe des patients DT2 de l'essai HOT²¹, sur l'essai EDTRS²⁶ (qui a inclus des patients diabétiques de type 1 et 2) et sur l'analyse en sous-groupe des patients DT2 de l'essai PPP²⁷. Globalement, la synthèse de ces essais suggérait que la balance bénéfique/risque d'une petite dose d'aspirine était favorable chez les patients DT2 en prévention primaire à condition qu'ils aient une hypertension artérielle associée ou qu'ils soient à haut risque cardiovasculaire.

Depuis 2006, une méta-analyse et 2 essais randomisés évaluant l'intérêt de l'aspirine chez les patients DT2 ont été publiés.

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration

Cette méta-analyse²⁸ portait sur 6 grands essais randomisés regroupant 93 000 participants dont 4 000 patients DT2. Dans cette sous-population, l'aspirine a significativement réduit les événements cardiovasculaires de 12 % (RR = 0,88, IC95 = 0,82-0,94). Cette réduction portait uniquement sur les IdM non fatals et il n'y avait pas de différence sur les AVC et les décès CV. Ce bénéfice était à mettre en balance avec une augmentation significative des hémorragies cérébrales.

L'essai POPADAD

POPADAD²⁹ était un essai randomisé financé par le *Medical research council* britannique ayant évalué les bénéfices et les risques de 100 mg/j d'aspirine chez les patients DT2 atteints d'AOMI asymptomatique (index de pression systolique ≤ 0,99). Les 636 patients inclus étaient âgés en

Pression artérielle : conclusion pour la pratique

Il n'y a pas de bénéfice clinique à abaisser la PAS des patients atteints de DT2 en dessous de 130/80 mmHg. En termes de rapport bénéfice/risque, une PAS maintenue entre 130 et 140 mmHg est un compromis acceptable.



moyenne de 60 ans et étaient diabétiques depuis environ 6 ans. Au cours d'un suivi médian de 6,7 ans, il n'y a pas eu de différence significative sur le critère principal composite (décès coronaires et cérébrovasculaires, IdM et AVC non fatals, amputations) entre le groupe aspirine et le groupe placebo (HR = 0,98 ; IC95 = 0,76-1,26), ni sur la mortalité totale (HR = 1,23 ; IC95 = 0,79-1,93). Il n'y a pas eu non plus de différence en termes d'effets indésirables, en particulier sur les hémorragies digestives.

L'essai JPAD

Une équipe japonaise³⁰ financée par le ministère de la santé a évalué les bénéfices et les risques de 81 à 100 mg/j d'aspirine chez 2 539 patients atteints de DT2 en prévention primaire. Les patients étaient âgés en moyenne de 65 ans et étaient diabétiques depuis 7 ans. Le critère principal était composite, associant les IdM fatals et non fatals, les AVC fatals et non fatals, et les AOMI cliniques. Les critères secondaires étaient les multiples combinaisons 2 à 2 des composants du critère principal et la mortalité totale.

Dans cet essai randomisé, et après 4,4 ans de suivi, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes sur le critère principal : HR = 0,80 (IC95 = 0,58-1,10, $p = 0,16$). Il n'y a pas eu de différence non plus sur la mortalité totale. En revanche, sur le critère combiné (secondaire) associant les IdM et les AVC fatals, il y a eu une différence significative en faveur du groupe aspirine : 1 événement dans le groupe aspirine versus 10 dans le groupe placebo (HR = 0,10 ; IC95 = 0,01-0,90, $p = 0,004$). Le faible nombre d'événements explique l'extrême largeur (donc l'incertitude) de l'intervalle de confiance.

En termes d'effets indésirables graves, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes, en particulier sur les hémorragies digestives et intracérébrales.

La prise en charge multifactorielle

L'essai Steno-2

Cet essai financé par le *Danish Health Research Council* a évalué l'impact d'une prise en charge intensive multifactorielle

Aspirine : conclusions pour la pratique

Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats des essais en prévention primaire, et en attendant ceux de 2 grands essais en cours, l'*American diabetes association*, l'*American heart association* et l'*American college of cardiology* ont publié une synthèse³¹ de la littérature avec méta-analyse pouvant se résumer ainsi :

- l'aspirine a des bénéfices modestes (- 10 %) sur les événements cardiovasculaires des patients DT2 en prévention primaire ;
- dans la « vraie vie », le risque hémorragique est d'environ 1 à 5/1 000 par an ;
- le bénéfice préventif de l'aspirine augmente parallèlement au risque cardiovasculaire global ;
- chez un patient DT2 dont le risque cardiovasculaire à 10 ans est ≥ 10 %, le bénéfice d'une dose cardiopréventive d'aspirine est supérieur au risque. Il est justifié de prescrire de l'aspirine à ces patients sauf à ceux à haut risque hémorragique (antécédent d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastroduodénal, consommation concomitante d'anti-inflammatoire, patient prenant des AVK) ;
- chez les patients DT2 jeunes à faible risque cardiovasculaire (< 10 % à 10 ans), les risques de l'aspirine surpassent les bénéfices attendus.

sur la mortalité et la survenue de complications micro- et macrovasculaires³². Cent soixante patients âgés en moyenne de 55 ans et atteints de DT2 avec microalbuminurie ont été randomisés et suivis pendant 7,8 ans. Dans le groupe intervention suivi par une équipe de diabétologues, un traitement intensif visait les valeurs cibles suivantes : HbA1c < 6,5 %, PA < 140/85 mmHg jusqu'en 2001, puis < 130/80 mmHg, cholestérol total

< 1,90 g/L jusqu'en 2001, puis < 1,75 g/L, triglycérides < 1,50 g/L. La prescription d'un IEC et d'aspirine était systématique. L'intervention s'étendait à l'hygiène de vie : lutte contre le tabagisme et la sédentarité, et intervention diététique.

Les patients du groupe témoin étaient suivis par leur médecin habituel selon les recommandations danoises : HbA1c < 7,5 % jusqu'en 2001, puis < 6,5 %, PA < 160/95 mmHg jusqu'en 2001, puis < 135/85 mmHg, cholestérol total < 2,50 g/L jusqu'en 2001, puis < 1,90 g/L, triglycérides < 1,95 g/L jusqu'en 2001, puis < 1,80 g/L. La prescription d'aspirine était recommandée en cas de maladie cardiovasculaire avérée.

Le critère de jugement principal était composite : décès CV, IdM non fatals, pontages coronaires, angioplasties percutanées, AVC non fatals, revascularisations ou amputations des membres inférieurs. Les critères secondaires étaient la survenue de complications microvasculaires.

À l'inclusion, les patients avaient un DT2 depuis 5,8 ans, avec une HbA1c moyenne à 8,6 %, et une PA moyenne à 147/86 mmHg. Pendant les 7,8 années de suivi, 33 événements CV ont été enregistrés dans le groupe intensif, vs 85 dans le groupe traitement conventionnel : HR = 0,47 ; (IC95 = 0,22-0,74, $p = 0,01$). Les réductions relatives du risque de néphropathie (HR = 0,39 ; IC95 = 0,17-0,87, $p = 0,003$), de rétinopathie (HR = 0,42 ; IC95 = 0,21-0,86, $p = 0,02$), et de neuropathie (HR = 0,37 ; IC95 = 0,18-0,79, $p = 0,002$) étaient également significatives. Les valeurs de l'HbA1c, des PAS et PAD, du cholestérol total, des triglycérides et de l'excrétion urinaire d'albumine étaient toutes significativement plus basses dans le groupe prise en charge intensive.

Les résultats de l'étude Steno-2 ont été publiés en 2003, et pris en compte dans la RBP de 2006, qui la résumait en ces termes : « *Au total, le traitement intensif réduit de plus de 50 % le risque de microangiopathie et de complications macrovasculaires du diabète de type 2.* »

En 2008, les mêmes auteurs ont publié les résultats du suivi observationnel des 130 patients ayant terminé la phase randomisée, 5,5 ans après son terme³³.



Après 13,3 ans de suivi, 24 patients du groupe intervention étaient décédés, contre 40 dans le groupe témoin (HR = 0,54 ; IC95 = 0,32-0,89, $p = 0,02$). Le traitement intensif initial était également associé à une réduction du risque de décès CV (HR = 0,43 ; IC95 = 0,19-0,94, $p = 0,04$), d'événements CV (HR = 0,41 ; IC95 = 0,25-0,67, $p < 0,001$), de néphropathie (HR = 0,44 ; IC95 = 0,25-0,77, $p = 0,004$), et de photocoagulation rétinienne (HR = 0,45 ; IC95 = 0,23-0,86, $p = 0,02$).

Il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes d'hypoglycémies, sévères ou non, ou d'autres effets indésirables. Enfin, il n'y avait pas de différence sur le nombre de médicaments prescrits pour le diabète ou ses complications.

Au total, les résultats de l'essai initial ont été confirmés 5 ans plus tard, avec en plus une différence sur la mortalité totale et cardiovasculaire que le faible nombre de décès à l'issue de la phase randomisée ne permettait pas de démontrer.

Steno-2 est le seul essai randomisé plaçant clairement en faveur d'une intervention intensive. Cependant, il ne s'agissait pas seulement de réduire l'HbA1c, mais d'intervenir sur tous les facteurs de risque, y compris sur le mode de vie du patient (sans grand succès pour le tabac, l'exercice physique, le poids et le tour de taille). Dans cet essai, rien ne permet de mesurer la part respective de l'impact de l'intensification de la prise en charge sur chacun des facteurs de risque dans la réduction du risque global.

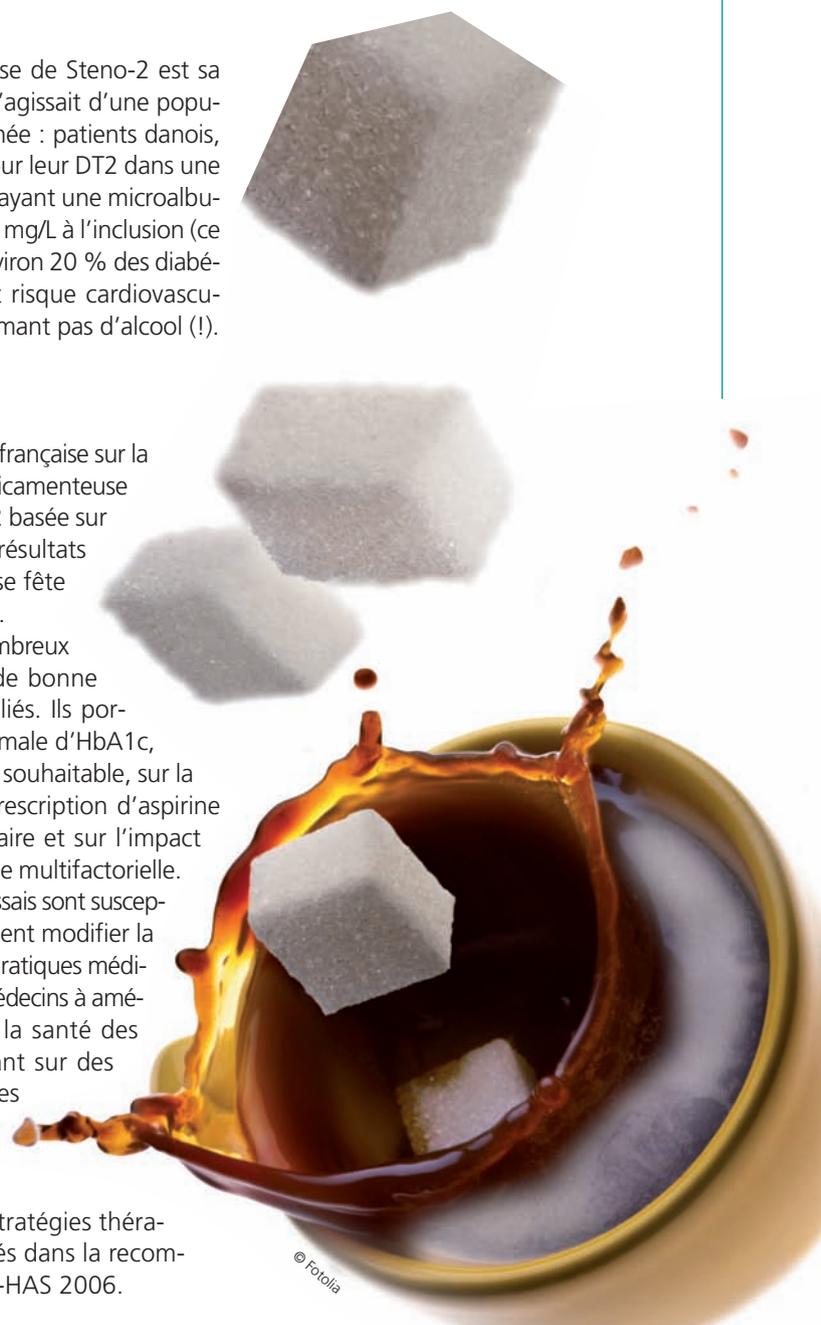
La principale faiblesse de Steno-2 est sa validité externe : il s'agissait d'une population très sélectionnée : patients danois, caucasiens, suivis pour leur DT2 dans une clinique spécialisée, ayant une microalbuminurie de 30 à 300 mg/L à l'inclusion (ce qui correspond à environ 20 % des diabétiques et à un haut risque cardiovasculaire), et ne consommant pas d'alcool (!).

Conclusion

La recommandation française sur la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 basée sur des études dont les résultats prêtent à controverse fête sa quatrième année.

Depuis 2006, de nombreux essais randomisés de bonne qualité ont été publiés. Ils portent sur la cible optimale d'HbA1c, sur le niveau de PAS souhaitable, sur la justification de la prescription d'aspirine en prévention primaire et sur l'impact d'une prise en charge multifactorielle. Les résultats de ces essais sont susceptibles de profondément modifier la RBP, d'optimiser les pratiques médicales et d'aider les médecins à améliorer le confort et la santé des patients en se basant sur des données scientifiques consistantes.

Il est temps de réévaluer les objectifs et les stratégies thérapeutiques préconisés dans la recommandation Afssaps-HAS 2006.



© Fotolia

Summary

French clinical guidelines for the drug treatment of type 2 diabetes (T2D) were released in November 2006. They were mainly UKPDS based with poor evidence and controversial outcomes. Several randomised controlled trials on this topic have been published afterwards in high impact factor journals.

- There is no evidence that an HbA1c under 6.5% prevents cardiovascular complications which are the more frequent. This strategy might be harmful excepted for young obese patients with recent TD2 (available data still being unclear there).
- There is no beneficial effect in lowering blood pressure under 130 mmHg compared to 140.
- The beneficial effect of aspirin is controversial in primary prevention of cardiovascular complications. It should only be prescribed for secondary prevention and in patients at high cardiovascular risk (>10%; over 10 years) with a low individual hemorrhagic risk.
- Multifactorial management of T2D patients at high cardiovascular risk reduces death and complication rates.

There's a significant gap between the French guidelines and the latest scientific evidences. It's time to close this gap by renewing these guidelines, and therefore help physicians in providing better care for their patients.

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, Haute Autorité de santé. Recommandations de bonne pratique. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Novembre 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_diabete-2006.pdf.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
4. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
5. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomized controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000;320:1720-3.
6. Boussageon R, Boissel JP. Le côté obscur de UKPDS : présentation critique de l'essai clinique. *Médecine* 2009;7:315-8.
7. Boussageon R, Boissel JP. Le côté obscur de UKPDS : quels sont les points faibles de l'essai clinique ? *Médecine* 2009;8:369-73.
8. The Action to control cardiovascular risk in diabetes study group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
9. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
10. The ACCORD study group and ACCORD eye study group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;10.1056/NEJMoa1001288.
11. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al for the ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
14. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
16. Mazzone T. Hyperglycemia and coronary heart disease: the meta-picture. *Lancet* 2009;373:1737-8.
17. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
18. Grimaldi A. Hyperglycémie et risque cardiovasculaire. *La Revue du Praticien* 2010;4:464-8.
19. Huas D, Chevallier P, Pouchain D. Les données d'inclusion dans l'étude ESCAPE. *exercer* 2008;80:17-8.
20. 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.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S and the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
22. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
23. Cooper-DeHoff RM, Cong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
24. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM and the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
25. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
26. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
27. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
28. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
29. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
30. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T and the Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes (JPAD) trial investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
31. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Circulation* DOI:10.1161/CIR.0b013e3181e3b133.
32. Gæde 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.
33. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant le contenu de cet article.