

PERSPECTIVE

EQUILIBRE GLYCEMIQUE ET COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES DU DIABETE

GLYCEMIC CONTROL AND DIABETES MACROANGIOPATHY

Pr Lyse BORDIER, Pr Bernard BAUDUCEAU

Service d'Endocrinologie, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé. France.

RESUME

La question de l'efficacité d'un équilibre glycémique optimal dans la prévention des complications macroangiopathiques du diabète a fait l'objet d'une récente polémique. Si les faits sont clairs pour la microangiopathie notamment au cours du diabète de type 1, ils paraissent moins certains pour les complications cardiovasculaires du diabète de type 2. Cette constatation vient de l'intrication des autres facteurs de risque cardiovasculaires qui sont très fréquents chez ces patients. Cependant, les études de suivi sur une longue durée s'inscrivent en faveur de l'intérêt d'un bon équilibre glycémique sur les complications macroangiopathiques. Les résultats négatifs sur la mortalité de l'étude ACCORD et les inquiétudes concernant la rosiglitazone ont conduit à la mise en place d'études sur la sécurité d'utilisation des nouvelles molécules. Tous ces travaux ont abouti à la démonstration de l'absence de risque des iDPP-4 et de l'effet très positif de certaines molécules de la classe des analogues du GLP-1 et des iSGLT2.

Il reste à espérer que la récente mise au point de l'Académie de Médecine soulignant que les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique mette fin à une polémique inutile et dangereuse pour nos malades.

MOTS CLÉS : Diabète, Equilibre Glycémique, Complications Macrovasculaires, Etudes.

ABSTRACT

The issue of the efficacy of optimal glycemic control in the prevention of macroangiopathic complications of diabetes has been the subject of recent controversy. Although the facts are clear for microangiopathy, particularly in type 1 diabetes, they appear less certain for the cardiovascular complications of type 2 diabetes. This is due to the involvement of other cardiovascular risk factors that are very common in these patients. However, long-term follow-up studies are in favor of the interest of good glycemic control on macroangiopathic complications. The negative results on the mortality of the ACCORD study and the concerns regarding rosiglitazone led to the establishment of studies on the safety of new molecules. All this work led to the demonstration of the absence of risk of prescription of iDPP-4 and the very positive effect of certain molecules of the class of analogues of GLP-1 and iSGLT2.

It is to be hoped that the recent publication of the Academy of Medicine stressing that complications of type 2 diabetes require multifactorial prevention that necessarily involves an optimized control of the glycemic balance put an end of this unnecessary and dangerous polemic.

KEY WORDS: Diabetes, Glycemic Control, Macrovascular Complications, Trials.

Auteur correspondant :

Pr Lyse Bordier, Service d'Endocrinologie, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé. France. E-mail : lbordier@club-internet.fr

Droits des auteurs © 2017 Pr Bordier Lyse et al.

C'est un article d'accès libre distribué sous la licence [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), ce qui permet son utilisation libre, à la condition de l'attribuer aux auteurs en citant leurs noms.

INTRODUCTION

La diabétologie ne fait pas exception à la remise en cause des certitudes médicales. L'intérêt d'un équilibre glycémique optimal dans la prévention des complications micro mais surtout macroangiopathiques en est la meilleure illustration notamment pour ce qui concerne le diabète de type 2 [1]. Les différentes recommandations internationales comme la prise de position de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ou de la HAS se sont appuyées sur les très nombreuses études qui ont permis d'établir le bénéfice d'un équilibre glycémique de qualité sur l'apparition des complications du diabète [2,3].

Plus récemment, après la suspicion soulevée par la rosiglitazone, toutes les nouvelles classes médicamenteuses ont dû faire la preuve de leur sécurité cardiovasculaire ou mieux de leur effet bénéfique.

Enfin les études de registre dans « la vraie vie » ont été mises en place pour vérifier que les données des études randomisées pouvaient être étendues à la population générale.

Toutes ces considérations et les résultats parfois contradictoires des différentes études ont conduit certains à créer une polémique remettant en cause l'intérêt de la normalisation des glycémies des patients diabétiques de type 2 notamment dans la prévention des complications cardiovasculaires. L'Académie de Médecine a justement clarifié la situation sur ce sujet lors d'un communiqué [4].

I - LES ETUDES MONTRANT L'INTERET D'UN EQUILIBRE GLYCEMIQUE OPTIMAL

Toutes ces études comportent la même structure. Une population ciblée de patients diabétiques est randomisée en 2 groupes. Un groupe est traité de façon intensive avec des objectifs ambitieux en matière de glycémie, de pression artérielle ou de lipides tandis que l'autre reçoit un traitement conventionnel. A la fin de l'étude, dont la durée est variable, le nombre des événements est comptabilisé permettant de conclure à l'efficacité ou non d'une prise en charge intensive.

L'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) est l'étude de référence en matière de diabète de type 2. Cette étude concernait des patients diabétiques de type 2 encore jeunes et récemment diagnostiqués. Après la fin de la première partie de cette étude, les taux d'HbA1c des 2 groupes se sont rejoints à 7,8% et 78% de l'effectif de la cohorte de départ ont pu être suivis avec un recul de 10 ans. Dans le groupe initialement intensif, les complications microvasculaires ont été réduites de 24%, la mortalité de 13% et les infarctus de myocarde de 15% [5]. Ce dernier chiffre s'élevait à 33% dans le groupe traité initialement par metformine.

Cette notion de l'importance d'une prise en charge optimale de l'équilibre glycémique a été confirmée par l'étude EDIC qui a concerné 92% des diabétiques de type 1 de la cohorte de départ du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [6]. Comme pour l'UKPDS, bien que le niveau de l'HbA1c soit devenu similaire dans les 2 groupes, la persistance de l'effet bénéfique à long terme du traitement insulinique initialement intensif a été constatée sur les complications micro mais également macroangiopathiques.

Trois grandes études ont été publiées en 2008 : Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), Action in Diabetes and Vascular disease, perindopril And indapamide Controlled Evaluation (ADVANCE) et Action to Control Cardiovascular risk in diabetes Study Group (ACCORD)

[7,8,9]. Les objectifs glycémiques différaient dans ces 3 grandes études et concernaient des populations plus âgées que celle de l'UKPDS avec une plus grande ancienneté du diabète tandis que près de 30% des patients étaient en prévention secondaire. Le traitement intensif a globalement permis d'obtenir une diminution des complications microangiopathiques au prix d'une majoration des hypoglycémies. En revanche, malgré une tendance favorable dans les études ADVANCE et VADT aucune amélioration significative des complications macrovasculaires, notamment cardiaque, n'a été notée.

Ce fait provient très probablement de la durée relativement courte de ces études (3 à 5 ans) au regard de celle de l'UKPDS (20 ans). Leurs résultats étaient en effet proches de ceux de l'UKPDS lors des observations initiales publiées en 1998 alors que 10 ans plus tard, dans cette même étude, la protection cardiovasculaire d'un bon équilibre glycémique apparaissait clairement. L'effet de l'équilibre glycémique sur les complications macroangiopathiques ne se manifeste donc qu'à long terme contrairement à ce qui se passe pour la microangiopathie.

Enfin, une majoration de la mortalité a été observée dans le bras intensif de l'étude ACCORD dont les objectifs glycémiques étaient les plus ambitieux et pour tout dire déraisonnables. Après l'arrêt prématuré de cette étude, les HbA1c des 2 groupes sont devenues semblables. Toutefois, la mortalité globale est restée plus élevée dans le groupe initialement intensif lors d'un suivi supplémentaire de 17 mois permettant d'atteindre les 5 ans prévus au début de l'étude [10]. Cette mortalité s'avérait plus importante chez les sujets du groupe intensif qui n'avaient pas répondu au traitement et n'avaient pas atteint les objectifs. En revanche, les sujets qui avaient bien répondu au traitement tiraient bénéfice de l'amélioration de l'HbA1c. Les hypoglycémies, initialement mise en cause, paraissaient en fait plutôt les témoins de la fragilité des patients que directement responsables de l'excès de mortalité.

Les conclusions de ces différentes études ont prêté à de nombreuses discussions mettant même en doute l'intérêt d'obtenir un bon équilibre glycémique pour limiter les complications macroangiopathiques alors que l'effet sur la microangiopathie était cependant confirmé. Toutefois, la méta-analyse publiée en mai 2009 montrait, en regroupant les résultats des études UKPDS, PROACTIVE, ADVANCE, VADT et ACCORD, qu'un contrôle glycémique intensif réduisait de 15% l'incidence des événements coronaires sans majorer la mortalité [11].

II - LES ETUDES PORTANT SUR L'INTERET PARTICULIER D'UNE MOLECULE

La polémique infondée, comme l'ont montré les études de suivi, concernant la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone a conduit à jeter une suspicion sur la classe des glitazones en dépit des résultats intéressants bien que non significatifs de la pioglitazone dans l'étude PROACTIVE [12,13]. A la suite de ces publications, la FDA et l'EMA ont demandé aux firmes pharmaceutiques désirant introduire sur le marché de nouvelles molécules, d'effectuer des études de sécurité cardiovasculaire. La structure de ces études diffère des précédentes puisqu'elles ne portent pas sur le niveau glycémique mais sur l'effet propre du médicament utilisé. Ainsi, l'un des bras reçoit la molécule à expertiser et l'autre un traitement classique. Le niveau de l'HbA1c doit être identique ou du moins très proche entre ces 2 bras, ce qui amène fréquemment à majorer le traitement du groupe

contrôle. Ce fait doit être bien compris, car une lecture rapide des résultats pourrait amener à conclure que le médicament n'a pas d'effet sur la glycémie et est donc sans intérêt.

Toutes les nouvelles classes médicamenteuses se sont donc soumises à ces directives de façon à démontrer leur sécurité d'emploi et si possible leur apport dans la protection cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2.

1) Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

L'étude STOP-NIDDM, déjà ancienne et antérieure aux demandes des autorités de santé, démontrait l'intérêt d'une prise en charge précoce au stade même de l'intolérance aux hydrates de carbone. Dans ce travail, l'Acarbose a permis de réduire de 49% le risque relatif de survenue d'événements cardiovasculaires et tout particulièrement des infarctus du myocarde [14]. Cependant, l'évaluation du risque cardiovasculaire n'était pas l'objectif principal de l'étude qui portait sur la prévention du diabète. Enfin, le nombre d'événements a été très faible (2 infarctus du myocarde dans le groupe Acarbose contre 19 dans le groupe placebo). Une nouvelle étude est en cours pour répondre spécifiquement à la question du bénéfice éventuel de l'Acarbose sur le risque cardiovasculaire par l'intermédiaire de son action préférentielle sur les glycémies post-prandiales.

2) inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4)

La facilité d'emploi, la tolérance, l'effet neutre sur le poids et l'absence d'hypoglycémie rendent cette classe médicamenteuse bien adaptée aux malades fragiles ou à risque hypoglycémique comme l'ont bien compris les recommandations du groupe de travail européen chez les patients diabétiques âgés [15]. Les incertitudes concernant la sécurité cardiovasculaire ont été levées par les études EXAMINE avec l'alogliptine et SAVOR avec la saxagliptine [16,17]. Les craintes générées par la majoration des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans cette dernière étude ont été complètement levées avec la publication de TECOS avec la sitagliptine [18]. Toutes ces études ont démontré l'absence d'effet délétère sur l'apparition des événements cardiovasculaires lors de l'utilisation des iDPP-4. En revanche, il n'a pas été noté de réduction des événements cardiovasculaires à équilibre glycémique équivalent, du moins après simplement quelques années de recul.

3) Les inhibiteurs des SGLT2 (iSGLT2)

Cette nouvelle classe médicamenteuse qui n'est pas encore disponible en France, offre un mode d'action original indépendant de l'action de l'insuline en limitant la réabsorption rénale du glucose. Il est donc possible de l'associer à tous les autres médicaments, insuline comprise, avec une efficacité intéressante puisque qu'elle semble un peu supérieure à celle des iDPP-4. Ces médicaments ont également un effet favorable sur le poids et n'entraînent pas d'hypoglycémies. Les résultats remarquables de l'étude EMPA-REG OUTCOME montrent pour la première fois dans l'histoire des antidiabétiques oraux un effet rapidement favorable de l'empagliflozine qui permet d'obtenir une diminution de 38% de la mortalité cardiovasculaire et de 35% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [19]. Ces résultats très positifs ont été confirmés dans une récente méta-analyse en dépit d'une majoration de 30% des AVC non fatals mais qui ne limite pas l'intérêt de la molécule selon la FDA [20]. Le rôle de l'hyperviscosité sanguine liée à l'hémoconcentration due à l'effet diurétique a été soulevé pour expliquer cette augmentation du nombre des AVC. Le mécanisme du bénéfice obtenu sur le plan

cardiovasculaire est également discuté. Le rôle de l'effet diurétique vient immédiatement à l'esprit mais les conséquences de l'élévation du glucagon ont été également évoquées. Plus récemment, l'augmentation discrète de la cétonémie et en particulier du β -hydroxybutyrate a semblé à l'origine de cet effet favorable. En effet, ce corps cétonique dont la concentration sanguine est multipliée par 2 à 3 sous inhibiteurs des SGLT2, est facilement assimilé et oxydé renforçant les capacités métaboliques du myocarde. Ce mécanisme permettrait d'expliquer la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque observées au cours de l'étude EMPA-REG OUTCOME [21].

4) Les analogues du GLP-1

La famille des analogues du GLP-1 qui nécessitent une ou deux injections quotidiennes, a été enrichie par la mise sur le marché de formes hebdomadaires. Ces médicaments ont pour intérêt une efficacité supérieure à celle des antidiabétiques oraux, l'absence d'hypoglycémie et un effet favorable sur le poids [22]. La neutralité sur le plan cardiovasculaire a été attestée par l'étude ELIXA avec le lixisenatide chez des patients diabétiques de type 2 ayant présenté un syndrome coronaire aigu dans les 6 mois précédant leur inclusion.

En revanche, un résultat très bénéfique a été observé sur le plan cardiovasculaire dans l'étude LEADER avec le liraglutide [23]. Ainsi, une réduction significative de 13% des événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) a été obtenue dans le bras liraglutide attestant de la supériorité de la molécule. Il existait par ailleurs une différence entre les 2 groupes de 0,4 % pour l'HbA1c, une diminution du poids de 2,3 kg et de la Pression Artérielle Systolique de 1,2 mmHg en faveur du liraglutide. En revanche, comme dans les autres études, une augmentation significative de 3 battements cardiaques par minute était enregistrée.

En comparaison avec les résultats d'EMPA-REG OUTCOME, ceux de LEADER paraissent plus homogènes. En effet, les 3 composantes du MACE (Mort cardiovasculaire, Infarctus et AVC non fatals) s'inscrivent en faveur du liraglutide. En revanche, il existe une majoration du risque d'AVC dans EMPA-REG OUTCOME si bien que l'effet positif globalement constaté dans cette étude semble en rapport avec la diminution de la mortalité cardiovasculaire et des cas d'insuffisance cardiaque.

L'étude SUSTAIN 6 évaluant l'efficacité du sémaglutide, un analogue hebdomadaire du GLP-1 qui n'est pas encore commercialisé, est également favorable. Dans cette étude une diminution de 26% des événements du MACE a été observée permettant de conclure à la supériorité du sémaglutide mais avec une majoration mal expliquée des complications rétinienues [24].

D'autres études sont en cours avec ces nouvelles classes médicamenteuses et apporteront leur lot de nouvelles données.

III - LES ETUDES DE REGISTRE

Les anciennes classes médicamenteuses ne seront pas soumises à ce type d'études très onéreuses. Elles méritent cependant d'être évaluées grâce notamment à des études de registres. Certaines études de ce type se développent également pour les nouvelles molécules.

1) La metformine

L'intérêt tout particulier de la metformine dans la protection cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 avait déjà été souligné par les résultats de l'étude UKPDS. Une analyse rétrospective à partir du registre

REACH, de grande envergure, suggère que la metformine a un effet bénéfique sur la mortalité des sujets diabétiques en prévention secondaire. Ce bénéfice est observé également dans des sous-groupes souvent récusés pour cette option thérapeutique. Ainsi, le taux de mortalité est réduit de 24% sous metformine après ajustement des facteurs confondants, sur l'ensemble de la population. La diminution de la mortalité est également observée chez les patients insuffisants cardiaques (-31%; $p=0,006$), les personnes âgées de 65 à 80 ans (-23%, $p=0,02$) et les malades en insuffisance rénale modérée (-36%; $p=0,003$) [25]. Ainsi, les recommandations actuelles autorisent la prescription d'une demi-dose de metformine pour un débit de filtration glomérulaire allant de 30 à 60 ml/min/1,73 m². En dessous de 30 ml/min/1,73 m², la metformine doit être interrompue de même qu'en cas d'affection intercurrente ou avant la réalisation d'une imagerie nécessitant une injection de produit iodé. Ces mesures de prudence permettent d'éviter la survenue d'une acidose lactique dont la gravité est redoutée.

2) Les sulfamides

En cas d'insuffisance de la metformine, la prescription d'une bithérapie peut comporter l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant selon les recommandations de la HAS. Cependant, les dernières publications laissent enfin planer un doute quant à la sécurité de prescription de cette classe médicamenteuse sur le plan cardiovasculaire. Dans une grande étude de cohorte suédoise, le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals était majoré de 17% sous sulfamides par rapport aux patients sous iDPP-4 [26]. Ces médicaments doublent le risque d'hypoglycémie sévère et augmentent la mortalité de toute cause de 25%. Parmi cette classe, le glibenclamide est celui qui procure les plus grands risques mais il convient de signaler que le gliclazide n'a pas été évalué car il n'est pas commercialisé en Suède.

La prudence est donc de réserver les sulfamides aux patients vigoureux à faible risque hypoglycémique.

3) Les incrétines et l'insuffisance cardiaque

Enfin, dans une étude portant sur près de 1,5 million de patients diabétiques de type 2 ne recevant pas d'insuline, 29 741 d'entre eux ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque soit une incidence de 9,2 événements pour 1000 personnes par an. Aucune augmentation de cette incidence n'a été notée chez les patients recevant des iDPP-4 ou des analogues du GLP-1 qu'il existe ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque [27]. Cette grande enquête permet donc de confirmer l'absence de risque de survenue d'insuffisance cardiaque avec les incrétinomimétiques comme avaient pu le faire craindre les résultats de l'étude SAVOR.

IV - INDIVIDUALISER LES OBJECTIFS

La prise de position, de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) publiée au milieu de l'année 2012 et actualisée en 2015, a pour qualité d'intégrer les conclusions des grandes études et de fixer les objectifs et le type du traitement en fonction de chaque malade. Cette démarche a également été observée dans les recommandations de la HAS [3]. L'individualisation est en effet le maître mot de ces textes. Si pour la plupart des malades l'objectif d'HbA1c est fixé à 7%, il doit être plus ambitieux (HbA1c : 6 à 6,5%) pour les sujets jeunes sans complication dont le diabète est récent sous réserve que le traitement n'entraîne ni effet secondaire ni hypoglycémie. En revanche, chez des diabétiques compliqués, à fort risque hypoglycémique, dont

l'espérance de vie est faible, ou si les objectifs sont difficiles à atteindre, une HbA1c de 7,5% à 8% et même un peu plus, paraît raisonnable [2]. Le médecin a donc toute latitude pour déterminer le chiffre d'HbA1c optimal en tenant compte de l'ensemble des paramètres du patient et de sa motivation. Cette démarche aboutit également à effectuer un choix de la classe médicamenteuse en fonction de la présentation clinique et du degré de fragilité de chaque patient.

V - EVITER LES HYPOGLYCEMIES

Parmi les accidents iatrogènes, l'insuline et les insulinosécréteurs se situent respectivement à la seconde et à la quatrième place des médicaments responsables d'une hospitalisation aux Etats-Unis. Les conséquences cliniques directes des hypoglycémies sont loin d'être anecdotiques. En effet, dans une étude menée à Taïwan chez 77 611 patients diabétiques de type 2, les hypoglycémies majoraient le risque d'AVC d'un facteur 2,55, la maladie coronaire de 2,35 et la mortalité cardiovasculaire de 3,49 [28].

Les hypoglycémies favorisent les troubles du rythme ventriculaires et seraient responsables, au moins pour partie, du « dead in bed syndrome » au cours du diabète de type 1 [29]. Les populations fragiles, notamment les jeunes enfants et les patients âgés sont particulièrement exposés aux hypoglycémies. C'est ainsi que la survenue d'hypoglycémies sévères double le risque de démence chez les seniors.

La fréquence des hypoglycémies s'est avérée supérieure chez les patients diabétiques des groupes traités de façon intensive. Ce fait est particulièrement marqué dans l'étude ACCORD puisque ces malades ont présenté 3 fois plus d'hypoglycémies sévères. La fréquence des hypoglycémies majore le risque d'événements et la mortalité cardiovasculaire dans l'étude VADT. Toutefois, la preuve du lien entre ces hypoglycémies et la mortalité exagérée dans le bras intensif de l'étude ACCORD n'a pu être établie de façon formelle. D'ailleurs, le suivi de l'étude ACCORD s'inscrit en faveur de l'innocence des hypoglycémies. Il ne faut toutefois pas minimiser le risque potentiel de ces accidents qui peuvent être graves notamment chez les sujets à risque ou les personnes âgées.

VI - PRISE EN CHARGE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DES FACTEURS DE RISQUE

L'étude UKPDS montrait déjà clairement que la réduction des chiffres tensionnels est essentielle et permet d'intervenir favorablement sur les complications micro et macrovasculaires. L'étude ADVANCE a confirmé ce fait, en montrant en particulier, qu'une prise en charge intensive portant sur la glycémie et la pression artérielle, réduisait de façon additive la néphropathie et la mortalité globale.

L'étude STENO 2 illustre clairement l'intérêt d'un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire. Cette étude a été menée chez 160 sujets diabétiques de type 2 microalbuminuriques, âgés en moyenne de 55 ans, répartis en 2 groupes, traités de façon intensive ou conventionnelle. Au bout de 7,8 ans de suivi, on notait une réduction des complications macroangiopathiques de 53%, de la rétinopathie de 58% et de la néphropathie de 61%. L'étude d'observation qui a suivi pendant 5,5 ans portant sur les 130 diabétiques de type 2 survivants, confirme cet effet spectaculaire avec une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 57% [30]. Ces constatations expliquent sans aucun doute le faible taux de mortalité

dans l'étude ACCORD et l'étude VADT puisque le contrôle des autres facteurs de risque était excellent.

CONCLUSION

Les résultats des grandes études publiées depuis ces dernières années confirment l'importance de normaliser la glycémie des patients diabétiques en dépit des données initialement alarmantes de l'étude ACCORD. Les effets positifs sont rapides en ce qui concerne la microangiopathie mais plus longs à apparaître pour les complications cardiovasculaires. Les objectifs d'HbA1C doivent être fixés en fonction du contexte du sujet diabétique et de son diabète. Le traitement doit éviter les hypoglycémies et s'associer à un contrôle rigoureux des

autres facteurs de risque cardiovasculaire. Le rôle des médecins généralistes est naturellement central dans ce domaine puisqu'ils sont amenés à suivre la très grande majorité des diabétiques de type 2. Une collaboration étroite avec diabétologues et cardiologues est à l'évidence indispensable pour améliorer la prise en charge de ces si nombreux malades.

Une récente mise au point de l'Académie de Médecine a permis de clore, espérons définitivement, la polémique engagée sur l'absence d'intérêt d'un équilibre glycémique optimal chez les patients diabétiques [4].

LIENS D'INTERET

Les auteurs déclarent avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques impliquées dans le traitement du diabète.

REFERENCES

- [1] Cugnet-Anceau C, Bauduceau B. Equilibre glycémique et morbi-mortalité cardiovasculaire : apport des études 2008. *Ann Endocrinol.* 2009;70:1-8.
- [2] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015;58:429-42.
- [3] HAS Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. <http://www.has-sante.fr>
- [4] Jaffiol C, Godeau P. Les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique. Communiqué de l'Académie nationale de Médecine du 6 octobre 2015.
- [5] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
- [6] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
- [7] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al ; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
- [8] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
- [9] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
- [10] Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, et al. ACCORD Study Group. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364:818-28.
- [11] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373:1765-72.
- [12] Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170:1191-1201.
- [13] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
- [14] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al ; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 2003;289:2560-71.
- [15] Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:497-502.
- [16] White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
- [17] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
- [18] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-42.
- [19] Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes ObesMetab.* 2012;14:77-82.
- [20] Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:411-9.
- [21] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39:1108-14.
- [22] Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes ObesMetab.* 2012;14:77-82.
- [23] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
- [24] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44.
- [25] Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1892-9.
- [26] Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res ClinPract.* 2016;117:39-47.
- [27] Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al; CNOES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;374:1145-54.
- [28] Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36:894-900.
- [29] Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52:42-5.
- [30] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-9.