

# Influence du contrôle glycémique du diabétique de type 2 sur les complications cardiovasculaires : une apparente contradiction

## *Glycemic control effects on cardiovascular complications in type 2 diabetic patient: Contradictory appearances*

**G. Slama**

Centre de diagnostic, Hôtel-Dieu, AP-HP,  
Paris & Université René-Descartes - Paris V.

### Résumé

L'efficacité d'un bon contrôle du diabète sur la prévention des lésions de microangiopathie ne fait aucun doute. Tel n'est pas le cas pour la prévention de la macroangiopathie. Si, depuis bien longtemps, les épidémiologistes ont répondu positivement à cette question, les études contrôlées récentes ont, elles, apporté des réponses en apparence contradictoires. Nous essayons ici d'éclairer les raisons possibles de ces contradictions. Le facteur principal est, semble-t-il, l'hétérogénéité phénotypique des populations étudiées concernant en particulier la durée des études, la classification des patients, les stratégies de prise en charge du diabète et des facteurs de risque cardiovasculaire, d'une étude à l'autre. Il existe d'autres facteurs confondants, comme l'interaction entre ces stratégies et la diminution rapide de la mortalité cardiovasculaire à courte échéance. Dans ces conditions, un contrôle intensifié de la glycémie reste indiqué, au moins pour la prévention de la microangiopathie, dès lors que l'espérance de vie est > 15 ans, ou que les lésions sont déjà présentes. Il pourrait en être de même pour la prévention macroangiopathique sur les mêmes bases. En tout état de cause, la question n'est pas de favoriser telle ou telle stratégie de traitement, mais de choisir l'ordre d'intervention sur une base clinique.

**Mots-clés :** Contrôle glycémique – morbi-mortalité cardiovasculaire  
– diabète de type 2.

### Summary

*The positive influence of a good glycemic control on microangiopathic lesions is now universally accepted in type 1 and type 2 diabetic patients. This is not the case for macroangiopathic complications. A large number of epidemiological studies have for long positively answered to this question; however some recent interventional studies brought us puzzling results. This review tries to analyse the possible reasons for these apparently paradoxical results. The main factor is probably the profound heterogeneity in the phenotypic characterisation in and within studies; which concerns study durations, patient's classification in terms of stages of prevention and of strategies aiming to correct cardiovascular risk factors. Some confounding factors were not taken into account: rapid general trend in cardiovascular morbidity and mortality decrease, positive interaction between strategies aiming to correct abnormal hyperglycemia and cardiovascular risk factors. Thus it appears that a strict diabetic control is still indicated in all patients with > 15-yr life expectancy or already affected by microvascular complications. The same approach is probably applicable to the correction of cardiovascular risk factors... No one strategy should be neglected, the only question is the order of application which depends of clinical appreciation.*

**Key-words:** Glycemic control – cardiovascular morbi-mortality – type 2 diabetes.

### Correspondance :

**Gérard Slama**

Centre de diagnostic  
Hôtel-Dieu  
75181 Paris cedex 4  
gerard.slama@htd.aphp.fr

© 2009 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

## Introduction

Il est clairement établi de nos jours, surtout depuis les résultats des études DCCT [1] et UKPDS [2], qu'il existe une relation directe entre la qualité de l'équilibre glycémique et les complications de microangiopathie, et cela aussi bien chez les diabétiques de type 1 (DT1) que chez les diabétiques de type 2 (DT2). De nombreux arguments, essentiellement épidémiologiques, ont montré une relation forte entre intolérance au glucose, et plus encore diabète sucré, et complications macrovasculaires, sans qu'il soit permis de déterminer si ce sont les anomalies métaboliques associées au diabète ou l'hyperglycémie en elle-même qui sont responsables de cette agrégation de risques [3-6]. L'étude UKPDS [2] avait donné naissance à une polémique sur la signification à donner à une relation entre équilibre glycémique et complications macrovasculaires, affublée d'une significativité à 0,052, c'est-à-dire à 2/1000<sup>e</sup> de pour cent du 0,05 fatidique arbitrairement choisi par la communauté : jugée néanmoins positive par certains, et négative par d'autres, les plus puristes. Un certain nombre de publications récentes [7, 8] ou très récentes, publiées en 2008-2009 [9-14], permettent d'enrichir considérablement notre réflexion, tout en posant de nouvelles questions que nous aborderons plus loin.

Nous avons maintenant à notre disposition des résultats d'apparence contradictoire, avec en particulier deux études de suivi attestant d'un effet très positif du contrôle glycémique sur les complications macrovasculaires : DCCT/EDIC [7] et post-UKPDS [9], trois études donnant des indications non concluantes : ACCORD [11], VADT [12] et RECORD [14] et deux études dont les résultats peuvent être interprétés avec prudence dans ce débat : PROActive [8] et ADVANCE [10]. Il est à noter également que ces études se différencient quant au recrutement des populations et au niveau de prévention, primaire ou secondaire : DCCT/EDIC [7] est clairement en prévention primaire cardiovasculaire ; l'étude UKPDS [2] est une étude plutôt de prévention primaire sur des patients au début de leur maladie diabétique, bien que près de 30 %

## Signification des acronymes des études citées

**ACCORD** : Action to control cardiovascular risk in diabetes

**ADVANCE** : Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation

**ASCOT** : Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial

**CARDS** : Collaborative atorvastatin diabetes study

**DCCT** : Diabetes control and complications trial

**DCCT/EDIC** : DCCT/Epidemiology of diabetes interventions and complications

**DIGAMI** : Diabetes mellitus insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction

**FIELD** : Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes






**HPS** : MRC/BHF heart protection study

**PROActive** : Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events

**RECORD** : Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes

**UKPDS** : United Kingdom prospective diabetes study

**VADT** : Veterans Affairs diabetes trial

1	2	3	4	5	6
		Sujets non diabétiques	Sujets DT2	Classification clinique	Classification morphologique
1		Intégrité originelle		A	I
2		1 <sup>es</sup> années de la vie			
3		30 - 50 ans	20 - 40 ans	B	II
4		50 - 60 ans	40 - 50 ans		
5		50 - 90 ans Infarctus (AVC, IDM)	50 - 60 ans Infarctus (AVC, IDM)	III	

**Figure 1 : Stades évolutifs du processus athéromateux.**

Ces stades évolutifs sont figurés à des stades de gravité croissante de 1 à 5 (colonne de gauche). Stade 1 : intégrité artérielle totale ; stade 2 : apparition de stries lipidiques sous intimales ; stade 3 : plaque sous intimale peu saillante ; stade 4 : plaque saillante, sans retentissement hémodynamique, ulcérée ou non ; stade 5 : obturation luminale « significative » (60 % ou plus), siège éventuel d'hématome(s), instable, avec constitution d'un caillot obstruant totalement la lumière.

La 3<sup>e</sup> colonne indique les tranches d'âge où ces phénomènes sont usuellement observés chez les sujets non diabétiques.

La 4<sup>e</sup> colonne montre que les phénomènes sont habituellement en avance de 10-15 ans chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux sujets non diabétiques.

Une classification purement clinique distingue ainsi deux phases, A et B : une phase (A) très hétérogène allant de lésions absentes à évoluées mais cliniquement silencieuses ou stables (angor, accident ischémique transitoire [AIT], claudication intermittente) et une phase (B) où le patient a eu un infarctus tissulaire. La phase A est dite en prévention primaire, la B en prévention secondaire.

La dernière colonne (colonne 6) propose une classification morphologico-clinique utilisant les techniques d'imagerie, découpée en trois zones, I, II et III. La zone I correspondrait à un stade de prévention primaire vrai de l'athérome ; la zone II correspondrait à un stade de prévention secondaire de l'athérome (et toujours primaire de l'accident vasculaire cérébral [AVC] et/ou de l'infarctus du myocarde [IDM]) ; la zone III correspondant à un stade de prévention tertiaire.

d'entre eux présentait déjà au moment de l'inclusion des signes de macroangiopathie, coronaire en particulier.

Dans toutes les autres études citées, il s'agissait de patients en prévention secondaire, voire tertiaire. Pouvons-nous dénouer ces contradictions apparentes ? C'est ce que nous voulons contribuer à faire par la prise en considération des éléments qui suivent.

### Les particularités du processus athéromateux : un processus lent

Il débute parfois même dès la vie intra-utérine et se développe plus ou moins vite selon les individus, de façon silencieuse, pendant une cinquantaine d'années, pour ne s'exprimer de façon bruyante qu'éventuellement passé cet âge et jusqu'à l'âge extrême de la vie (*figure 1*). En tout état de cause, il y a donc une phase silencieuse très longue, durant les 40 à 60 premières années de la vie, et une phase cliniquement bruyante de pré-thrombose et de thrombose, cliniquement parlante. Ce processus est accéléré chez les sujets diabétiques, qui sont « en avance » de 10-15 ans sur leurs congénères non diabétiques ne présentant pas de facteurs de risque cardiovasculaire marqués [15].

Il découle de ce qui vient d'être dit deux conséquences primordiales.

- **Les études de prévention macrovasculaire se doivent d'être longues**, au-delà de 10 ans d'observation, si l'on veut démontrer l'impact d'un facteur parmi d'autres, par exemple le facteur glycémique, en prévention primaire. Il est concevable qu'une période plus courte soit suffisante à un stade beaucoup plus avancé de la maladie athéromateuse, stade pré-thrombotique ou thrombotique. Or il est clair, d'après l'observation des études citées [1, 8, 10-12], que la durée d'observation des études de prévention cardiovasculaire est trop brève pour la plupart, et ne s'adresse pour l'essentiel qu'aux patients à un stade de pré-thrombose ou de thrombose. Le *tableau I* indique les durées de suivi de ces grandes études.

- **Le processus athéromateux est longtemps silencieux** : compte tenu de la phase préclinique des complications cardiovasculaires durant plusieurs décennies, il découle qu'en l'absence d'un diagnostic précis utilisant des outils d'imagerie qui n'ont été utilisés dans aucune des études ci-dessus, les études recrutent des patients à des stades de la maladie athéromateuse très différents les uns des autres. Cette hétérogénéité phénotypique est un grave défaut méthodologique qui est peu acceptable

dans des études modernes à prétention scientifique.

### Diminution constante de la morbi-mortalité cardiovasculaire ces 20 dernières années

On assiste ces dernières décennies à une chute progressive et soutenue de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population générale des pays industrialisés [16-18]. Cette baisse de la mortalité a été, par exemple, de 48 % en France entre 1980 et 2004 [18]. Il est tout aussi clair que les patients DT2 profitent de la même tendance à l'amélioration de la morbi-mortalité cardiovasculaire au fil du temps. Nous en voulons pour preuve, par exemple, le nombre d'événements majeurs observés dans les grandes études d'intervention publiées ces cinq dernières années [10, 19-22], qui sont en constante diminution (*tableau II*).

Il s'agit, dans ce *tableau II*, d'observer le nombre d'événements rapportés dans le bras contrôle d'études mises en place pour tester l'efficacité des statines : ce bras contrôle peut donc être considéré comme représentatif de la population générale de diabétiques au moment des études. On voit, par comparaison, le nombre d'événements extrêmement bas observé dans l'étude ADVANCE [10] et qui explique en grande partie le manque de puissance de l'essai, ayant conduit au changement de critères de jugement en cours d'étude et au caractère discutable du résultat concernant l'effet de la glycémie sur l'évolution de l'athérome.

On voit donc, dans ce qui précède, que la plupart des études réalisées ont manqué de puissance, le calcul du nombre de patients requis étant basé sur des hypothèses pessimistes par rapport aux chiffres observés effectivement en fin d'étude. Il devient de plus en plus difficile de démontrer l'effet d'une intervention thérapeutique spécifique, par exemple ici le contrôle glycémique, sur la morbi-mortalité alors que le phénomène est spontanément en rapide décroissance : l'effet propre de l'équilibre glycémique est noyé dans l'évolution générale observée par ailleurs.

**Tableau I : Durée d'observation des études randomisées récentes, examinant la relation entre glycémie et prévention des événements cardiovasculaires.**

	Référence	Durée de suivi moyen (années)
UKPDS <i>post-trial</i> (2008)	[9]	10 + 10
UKPDS (1998)	[2]	10
DCCT (1993)	[1]	6,5
DCCT/EDIC (2005)	[7]	6,5 + 10,5
Steno (2003)	[24]	7,8
Steno (2008)	[25]	7,8 + 5,5
VADT (2009)	[12]	5,6
ADVANCE* (2008)	[10]	5,0
ACCORD** (2008)	[11]	3,5
PROactive (2005)	[8]	2,9

\* nombre de sujets et durée de l'étude augmentés en cours de réalisation, car mortalité plus faible qu'attendue.

\*\* prévue sur 5 ans, arrêtée après un suivi moyen de 3,5 ans en raison d'une surmortalité dans le bras « contrôle glycémique intensif ».

**Tableau II : Exemple d'une morbidité qui s'améliore dans les études au fil des années (indice approximatif en pourcentage [%] d'événements en 4 ans). Tableau dû à l'obligeance du Professeur Paul Valensi (Hôpital Jean Verdier, AP-HP, Bondy, France).** On notera que n'ont été pris en compte dans ce tableau que les bras contrôle des populations de sujets diabétiques, hors prise de statines.

	Référence	% d'événements en 4 ans
HPS (2002)	[19]	10,0 %
CARDS (2004)	[20]	4,5 %
ASCOT (2005)	[21]	3,0 %
FIELD (2005)	[22]	2,2 %
ADVANCE (2008)	[10]	2,5 %

### L'athérosclérose, un phénomène multifactoriel

Comme nous l'avons vu plus haut déjà, il faut garder à l'esprit que l'athérosclérose est un processus multifactoriel où entrent en jeu des facteurs non modifiables et des facteurs modifiables pour lesquels nous disposons actuellement de thérapeutiques efficaces : dyslipidémie, hypertension artérielle, agrégabilité plaquettaire, et bien sûr, si on y arrive, lutte contre l'obésité, la sédentarité et le tabagisme. Cet impact positif est en revanche grevé d'une influence négative du diabète (10 %) et de l'obésité (8 %) [16]. On peut facilement comprendre qu'il est relativement aisé de démontrer que la correction d'un facteur de risque est efficace dès lors qu'il est isolé [2, 7], alors que la situation devient beaucoup plus complexe, voire inextricable, quand plusieurs facteurs de risque sont présents et simultanément corrigés [8, 10-12, 14, 23-25]. Lorsque l'hyperglycémie est prise en charge de façon intensifiée par une multithérapie et les facteurs de risque cardiovasculaire également corrigés par une multithérapie adaptée, comme c'est actuellement le standard dans toutes les études publiées, il devient difficile, voire impossible, d'extraire « l'aiguille »-contrôle glycémique de la « meule de foin »-correction des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Pour compliquer le tout, il existe, dans les domaines de la prévention micro- et macrovasculaire, une interaction entre les stratégies visant à normaliser la glycémie et celles visant à normaliser les autres facteurs de risque cardio-

vasculaire (figure 2). Il a été démontré, par exemple, que le traitement soignant l'hypertension artérielle diminue la prévalence des complications de microangiopathie rétinienne et rénale chez les patients diabétiques [2, 8-9, 23-25] ; de même, la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire peut avoir une incidence sur l'évolution de la microangiopathie ; il a été avancé, dès les années 1970 [26], que les traitements hypolipidémisants pouvaient améliorer l'évolution de la rétinopathie diabétique, effet retrouvé récemment dans l'étude FIELD [27] ; enfin, certaines études [28, 29] ont démontré que les antiagrégants plaquettaires pouvaient diminuer la prévalence de la rétinopathie chez les patients DT2.

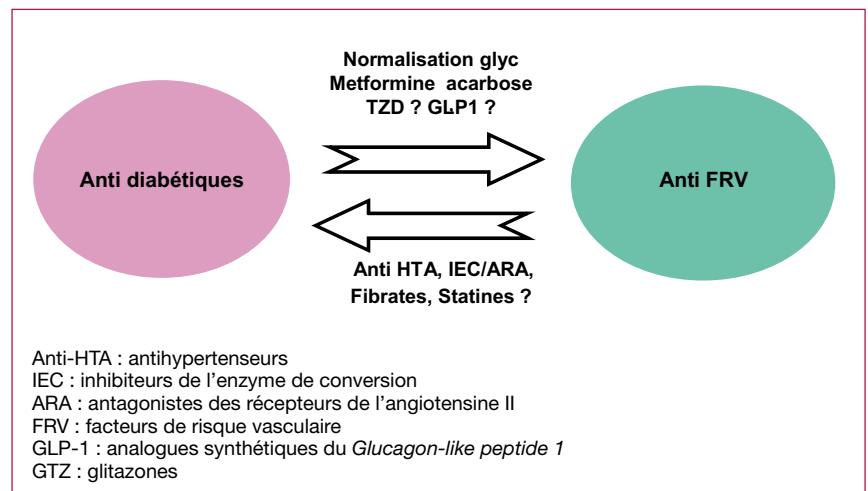
Élément supplémentaire au sein de cette réflexion : il convient de noter que l'aug-

mentation de l'espérance de vie induite par les stratégies visant à lutter contre les facteurs de risque vasculaire, augmente le temps d'exposition à l'hyperglycémie pathologique, donc au risque microvasculaire.

### Jusqu'où aller dans l'intensification du traitement de la glycémie chez les diabétiques de type 2 ?

La question est régulièrement posée à la lumière d'un certain nombre d'effets secondaires liés au traitement propre du diabète. C'est le cas avec les hypoglycémies, source d'hospitalisations dans les cas sévères. C'est le cas également de l'insuffisance cardiaque (non mortelle) avec l'usage des thiazolidinediones [8, 14]. La polémique (re)naît surtout après les résultats de l'étude ACCORD [11] qui ont montré une surmortalité dans le bras traitement intensifié du diabète chez les patients diabétiques en prévention secondario-tertiaire, surmortalité ayant conduit à l'arrêt de l'étude.

Il est clair que l'effet de l'intensification du traitement du diabète sur la morbi-mortalité cardiovasculaire a été globalement favorable [7, 9, 13, 23-25], discutable ou nul [10, 12, 14], mais jamais défavorable sur un critère de



**Figure 2 : Interaction entre les stratégies antihyperglycémiques et celles corrigeant les facteurs de risque cardiovasculaire.**



jugement principal. Il est indéniable que la plupart des études démontrent une augmentation significative du nombre d'hypoglycémies dans le bras intensifié, dont certaines conduisant à un taux d'hospitalisations élevé [1, 10-12]. On peut ajouter que les hypoglycémies ne sont observées que chez les patients traités par sulfamides hypoglycémifiants, glinides ou insuline, alors que les autres classes médicamenteuses sont dépourvues de cet effet : on peut donc à la rigueur discuter, dans cette optique, les risques induits par la présence de ces médicaments dans le traitement intensifié ; en réalité, un maniement des insulinosécréteurs et une éducation thérapeutique corrects peuvent limiter largement les hypoglycémies. Par ailleurs, il n'a jamais été démontré que les hypoglycémies étaient une cause de mortalité chez les patients diabétiques adultes ; les études anciennes, avec des traitements insuliniques également anciens, ont montré que les hypoglycémies nocturnes pouvaient atteindre jusqu'à 25 % des patients DT1 ou DT2 insulino-traités dans un service de diabétologie et, qu'en 30 ans de pratique, pas un seul cas de mort subite n'a été observé sur plus de 60 000 patients-année [30]. Dans les études beaucoup plus récentes, DIGAMI 1 et 2 [31, 32], menées sur des patients hospitalisés en unités de soins intensifs pour une nécrose myocardique avérée, un grand nombre d'hypoglycémies sévères a été observé dans le bras intensifié à l'insuline, sans aucune mort imputable à cet accident : l'argument de l'hypoglycémie est donc peu recevable. Tout au plus peut-on admettre que le traitement intensifié de la glycémie n'est plus de mise dans une optique de protection cardiovasculaire, dans tous les cas de première intention, chez des patients à un stade très avancé de la maladie athéromateuse, celui de l'athéromatose. Il est clair qu'à ce stade le traitement méticuleux des facteurs de risque cardiovasculaire et le traitement antiagrégant plaquettaire sont la première urgence. L'intensification du traitement antihyperglycémique reste cependant de mise à n'importe quel stade, dans un but de prévention microvasculaire.

### Conclusion : les six messages clés

1. La mortalité globale et la morbi-mortalité cardiovasculaire des diabétiques ont baissé et continuent à baisser de façon soutenue ces dernières décennies. Ce mouvement d'amélioration n'a fait que suivre celui de la population générale où le risque de mortalité cardiovasculaire a diminué de près de 50 % en 20 ans [16-18]. Le risque relatif des patients diabétiques de mourir d'une complication cardiovasculaire, s'il reste supérieur à celui de la population générale, s'en rapproche considérablement ; la plupart des études récentes que nous avons citées précédemment ont eu un nombre d'événements cardiovasculaires largement inférieur à celui calculé initialement, bien que les calculs d'effectifs eussent certainement pris en compte les résultats les plus récents publiés au moment de la conception du protocole. On est loin du risque relatif multiplié par trois de complications cardiovasculaires, classiquement retenu chez les sujets DT2. Cette amélioration est très probablement liée à une meilleure prise en charge de la dyslipidémie et de l'hypertension artérielle des sujets DT2 dans les pays industrialisés de nos jours.
2. Le traitement du diabète proprement dit, c'est-à-dire de l'hyperglycémie, s'est considérablement amélioré également ces dernières décennies. La polychimiothérapie tous azimuts, anti-facteurs de risque cardiovasculaire et anti-hyperglycémie, est devenue la règle dans toutes les études publiées actuellement. Une insulinothérapie éventuellement en multi-injections est plus souvent utilisée que par le passé, mais est loin d'être impérative pour obtenir les objectifs recherchés. L'introduction de nouvelles classes médicamenteuses, comme celle des médicaments agissant au niveau des incrétones, promet également de retarder le moment d'une insulinothérapie dans le traitement du DT2 ; cet évitement n'est cependant pas un objectif thérapeutique. On doit néanmoins noter que l'hypoglycémie est souvent mise en avant comme un obstacle à l'intensification du traitement, mais que cet effet secondaire indésirable, voire redouté, ne peut être que la conséquence d'une prescription d'insulinosécréteurs ou d'insuline exogène plutôt mal manipulés.
3. Les essais thérapeutiques récents interrogeant la relation équilibre glycémique-prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire ont des défauts constitutifs importants, dont le plus grave est celui de ne pas tenir compte de l'histoire naturelle de l'athérome. Ne tenant pas compte, ou ne pouvant tenir compte de ces réalités, les études publiées sont de plus en plus courtes, menées sur 2,5 à 5 ans, sur des populations hétérogènes, avec des attentes et des thérapeutiques peut-être inappropriées. Il est vraisemblable qu'aux stades précoces de l'athérome, l'équilibre glycémique joue à très long terme un rôle déterminant dans la prévention primaire ; en revanche, à un stade tardif, c'est le traitement intensifié de la correction des facteurs de risque par des antiagrégants plaquettaire qui joue un rôle déterminant. L'utilisation plus systématique des techniques modernes d'imagerie artérielle et des épreuves fonctionnelles coronaires s'imposera de plus en plus dans la routine de surveillance des diabétiques, au même titre que le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la recherche d'une microalbuminurie ou d'une rétinopathie. La multiplication du nombre de patients observés pendant une période restant courte est probablement une attitude coûteuse, et de plus en plus inappropriée. De même, la prise en charge simultanée de tous les facteurs de risque cardiovasculaire et la multithérapie antidiabétique, avec des médicaments dont certains ont un effet propre sur l'évolution de l'athérome, rendent quasi impossible l'administration d'une preuve définitive que l'équilibre glycémique joue un rôle déterminant. Nous atteignons là, et dépassons même, les limites de la médecine basée sur les preuves.
4. S'il semble légitime d'exiger de toute nouvelle thérapeutique qu'elle n'ait pas d'effet indésirable grave, et en particulier qu'une molécule, une association de molécules ou

### Conclusion : les six messages clés (suite)

une stratégie ne comportent pas un risque augmenté de morbi-mortalité cardiovasculaire ou toutes causes confondues, il semble illégitime d'exiger d'une thérapeutique antidiabétique que, outre son efficacité à abaisser le taux d'HbA1c, elle ait des effets positifs sur cette morbi-mortalité. S'il y a un effet propre positif, comme cela semble le cas pour la metformine et peut-être pour l'acarbose, et demain peut-être pour les médicaments de la classe des incrétines, cet effet bénéfique doit être pris comme un bonus bienvenu ; exiger qu'il y en ait un n'est pas acceptable : cela n'a été exigé ni des traitements insuliniques anciens ou récents, ni des insulinosécréteurs dont nous disposons.

- Le traitement intensifié de la glycémie est justifié chez tous les DT2 dès le début de leur maladie, en exigeant une normalisation de leur taux d'HbA1c, en traitant donc très tôt, très vite, très fort (multithérapie rapidement engagée, si nécessaire). Cette exigence s'impose également à tout moment, dès lors qu'il existe une microangiopathie rétinienne ou rénale menaçante. La correction des facteurs de risque vasculaire s'impose également dans les mêmes délais dès lors qu'un DT2, par exemple asymptomatique, a des lésions modérées d'athérome à un âge jeune. En revanche, à un stade évolué de la maladie, chez les patients âgés et surtout chez qui l'imagerie montre des lésions diffuses et avancées, une correction méticuleuse des facteurs de risque, l'utilisation systématique des molécules les plus efficaces, l'association des antiagrégants plaquettaires, est la première thérapeutique à envisager, à mettre en place, et dont on vérifie l'efficacité sur chacun des paramètres connus. Les hypoglycémies ne sont pas souhaitables et doivent être évitées chez tous les diabétiques, sans cependant surévaluer leur gravité. Leur survenue peut être minimisée si l'on réserve l'utilisation des insulinosécréteurs et de l'insuline aux cas où ils sont véritablement indispensables, c'est-à-dire pas aussi tôt qu'il est usuel de le dire.
- Les études les plus récentes démontrent, ce qui est un fait relativement nouveau, que le traitement du DT2 est possible, très efficace, même s'il est onéreux. La conception d'un DT2 qui s'aggrave inéluctablement [2] avec le temps est un concept erroné : il est possible de maintenir les patients pendant des années à des glycémies très bien contrôlées, sans dérive du taux d'HbA1c. L'arrivée de nouvelles molécules aidera à renforcer cette conviction. L'enjeu est maintenant d'appliquer ces acquis scientifiques à l'ensemble des populations de nos territoires, mais aussi à la population des diabétiques dans le monde, en prenant bien en compte ce qu'il est convenu d'appeler le gradient nord sud, son équivalent dans nos propres pays au sein par exemple des campagnes, mais aussi au sein même de nos villes.

#### Remerciements :

Je suis profondément reconnaissant à Madame Josette Boillot pour son aide puissante et attentive dans la rédaction de ce manuscrit, la lecture et la mise en ordre des références bibliographiques et dans la réalisation de l'iconographie.

#### Conflits d'intérêt

L'auteur déclare avoir perçu des honoraires en tant que membre de comités scientifiques par GlaxoSmithKline, Lilly et Merck-Sharp & Dohme-Chibret, et avoir été invité (conférencier ou participation à des congrès scientifiques) par Bayer Pharma, GlaxoSmithKline et Novo Nordisk.

#### Références

- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 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 [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602].
- Ducimetière P, Eschwège E, Richard J, et al. Relationship of glucose tolerance to prevalence of ECG abnormalities and to annual mortality from cardiovascular disease: results of the Paris Prospective Study. *J Chronic Dis* 1979;32:759-66.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163-9.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2):S14-21.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in Veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, 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.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
- Fressonnet R, Levy BI. Physiopathologie de la macro-angiopathie du diabétique. In: Grimaldi A, éditeur. *Traité de diabétologie*, 2<sup>ème</sup> édition. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2009. p.700-12.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-98.
- Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:522-7.
- Aouba A, Péquignot F, Le Toulec A, Jouglu E. Les causes médicales de décès en France en

2004 et leur évolution 1980-2004. *Bull Epidemiol Hebd* (BEH) 2007;35-36:308-14.

[19] Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; 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.

[20] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

[21] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

[22] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate the-

rapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61. [Erratum in: *Lancet* 2006;368:1415 ; *Lancet* 2006;368:1420].

[23] 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.

[24] 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.

[25] 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;358:580-91.

[26] François P, Belervacque A, Turut P. [The value of lipavlon in diabetic retinopathy]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1970;70:568-73.

[27] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic reti-

nopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.

[28] Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. The DAMAD Study Group. *Diabetes* 1989;38:491-8.

[29] Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1577-83.

[30] Goldgewicht C, Slama G, Papoz L, Tchobroutsky G. Hypoglycaemic reactions in 172 Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1983;24:95-9.

[31] Malmberg KA, Efendic S, Rydén LE. Feasibility of insulin-glucose infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. A report from the multicenter trial: DIGAMI. *Diabetes Care* 1994;17:1007-14.

[32] Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.