

Communication

Le contrôle glycémique réduit il les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 ?

MOTS-CLÉS : DIABÈTE DE TYPE 2. HbA1C. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Does blood glucose control prevent macrovascular complications of type 2 diabetes?

KEY-WORDS : TYPE 2 DIABETES. HbA1C. MACROVASCULAR COMPLICATIONS

Bernard CHARBONNEL*

Bernard Charbonnel has received fees for: Advisory Boards: AstraZeneca, Merck-Sharpe & Dohme, Novo-Nordisk, Sanofi. Speaker Bureau: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck-Sharpe & Dohme, Novo-Nordisk, Sanofi, Takeda.

RÉSUMÉ

Toutes les études d'observation montrent une forte corrélation entre le niveau d'HbA1c et le risque cardiovasculaire du diabète de type 2, mais il peut s'agir d'une association sans valeur de causalité en raison d'éventuels facteurs confondants, d'où l'importance des études d'intervention où on regarde si un strict contrôle glycémique, quels que soient les agents antidiabétiques utilisés pour l'obtenir, permet une prévention des complications cardiovasculaires par rapport à un contrôle glycémique moins strict. Quatre études ont posé cette question, UKPDS, ACCORD, ADVANCE et VADT. Aucune de ces études, prises individuellement, n'a montré un bénéfice statistiquement significatif du strict contrôle glycémique mais la tendance était positive et devenait significative en moyenne après 5 à 10 ans de suivi, ce qui permet de conclure, dans les méta-analyses, à un bénéfice cardiovasculaire vraisemblable du strict contrôle glycémique même si le niveau de preuve est faible et si il faut attendre un certain temps pour que ce bénéfice se manifeste. Enfin, tous les antidiabétiques ne sont pas équivalents vis-à-vis du risque cardiovasculaire, certains, dans les antidiabétiques modernes, ayant démontré un bénéfice surajouté à celui qu'on peut attendre de la réduction glycémique.

SUMMARY

Observational studies have demonstrated a strong correlation between HbA1c levels and cardiovascular risk, but association does not mean causality, and confounding factors may be involved. That is why there is the need for intervention studies. Four such studies are available comparing a strict blood glucose control, whatever are the agents used to reach it, to a less strict one. None of these studies have individually demonstrated a statistically significant benefit but the trend was in the right direction with a significant benefit shown after 10 years of follow-up. This suggest, with a rather weak level of evidence, that a strict blood glucose control will prevent macrovascular complications of type 2 diabetes, but that it takes time to show this benefit. Antidiabetic agents are not equivalent for cardiovascular prevention. Some of the modern antidiabetic drugs have shown a cardiovascular benefit beyond reducing blood glucose.

* Département d'Endocrinologie, CHU de Nantes.

Tirés à part : Professeur Bernard CHARBONNEL, Département d'Endocrinologie, Hôpital Nord Laennec Bd Jacques-Monod Saint-Herblain 5e étage, 44093 Nantes Cedex 1. E-mail : Bernard.Charbonnel@univ-nantes.fr
Article reçu le 3 avril 2018, accepté le 23 avril 2018

Le diabète de type 2, du moins le diabète de type 2 mal contrôlé, est une maladie grave du fait de ses nombreuses complications potentielles. Les complications cardiovasculaires, objet de cet article, ne résument pas la gravité de la maladie. Il s'y ajoute le risque des complications microvasculaires, rétinopathie, néphropathie, neuropathie. Ces complications microvasculaires sont potentiellement des complications graves avec leur risque de cécité, d'insuffisance rénale terminale, d'amputations distales des membres inférieurs. Enfin, il existe des complications non vasculaires du diabète de type 2, le risque infectieux, le cancer, les maladies dégénératives, les syndromes dépressifs, les troubles cognitifs... Si le diabète de type 2 est pour l'essentiel une maladie vasculaire, il est donc bien plus qu'une simple maladie vasculaire à quoi on le réduit parfois. À titre d'illustration, une grande revue des causes de mortalité liée au diabète a recensé une centaine d'études prospectives sur plus de 120 000 morts et montré que le raccourcissement de la durée de vie liée au diabète était pour moitié de nature vasculaire et pour moitié de nature non vasculaire.

Ceci étant dit, la morbimortalité cardiovasculaire est au cœur du pronostic du diabète de type 2 : plus de la moitié des diabétiques meurent d'une maladie cardiovasculaire, deux tiers des patients en unité de soins intensifs de cardiologie ont une anomalie de la glycémie, diabète patent ou intolérance au glucose, le risque d'accident vasculaire cérébral est très augmenté chez les diabétiques. Enfin, il est à noter que, vu l'amélioration du pronostic de l'infarctus du myocarde et l'existence d'une myocardiopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque est devenue la principale complication cardiovasculaire du diabète de type 2.

Pour prévenir les complications cardiovasculaires en question, il est bien démontré que le contrôle de la pression artérielle, avec une valeur cible généralement recommandée de 140-80 mm Hg, et la prescription de statines avec une valeur cible de LDL cholestérol comprise suivant les cas entre 0.70 et 1 g par litre, représentent des mesures prioritaires et bien validées par de très nombreuses études.

L'objet de cet article est celui du contrôle glycémique qui doit évidemment être associé au contrôle de la pression artérielle, au contrôle lipidique, et aux mesures générales d'hygiène de vie. Le poids de prévention du contrôle glycémique est sans doute moindre que celui de la pression artérielle et des lipides mais il apparaît assez clairement que le contrôle glycémique, parfois controversé, est également essentiel pour prévenir l'apparition ou l'aggravation des complications cardiovasculaires du diabète de type 2.

Un autre sujet, qui n'est pas l'objet premier de cet article, est celui de la sécurité cardiovasculaire des agents antidiabétiques utilisés pour faire baisser la glycémie. De nombreuses études de sécurité cardiovasculaire des agents antidiabétiques ont été publiées récemment et il en ressort que, du point de vue cardiovasculaire, certains agents antidiabétiques sont supérieurs aux autres. Nous l'évoquerons brièvement dans un dernier paragraphe.

Est-ce que faire baisser la glycémie réduit les complications cardiovasculaires ? Les études d'observation

Il existe de nombreuses études d'observation montrant une forte corrélation entre le niveau d'HbA1c et le risque de survenue d'événements cardiovasculaires, événements mortels ou non mortels. Ces études ont permis des méta-analyses qui montrent que, en moyenne, le risque de morbidité cardiovasculaire est augmenté de 18 % par point d'HbA1c.

À titre d'illustrations :

- Dans l'UKPDS, la première grande étude d'événements en matière de diabète de type 2, menée chez des patients dont le diabète venait d'être découvert : lorsqu'était analysée la cohorte des diabétiques de l'étude, indépendamment de savoir si ils avaient été randomisés dans le bras de strict contrôle glycémique ou dans le bras dit standard, il existait une claire relation épidémiologique entre le niveau d'HbA1c et le risque des complications, les complications microvasculaires (augmentées de 37 % par point d'HbA1c), la mortalité liée au diabète (augmentée de 21 % par point d'HbA1c), le risque d'infarctus du myocarde (augmenté de 14 % par point d'HbA1c), le risque d'accident vasculaire cérébral (augmenté de 12 % par point d'HbA1c). Les courbes étaient linéaires, ce qui suggérait que le plus bas, HbA1c < 6 %, était le mieux. C'est sur cette base qu'ont été dessinées les grandes études d'événements qui ont suivi l'UKPDS, en particulier l'étude ACCORD.
- Dans une étude de cohorte plus récente, des patients diabétiques de médecine générale en Grande-Bretagne, les données montraient une courbe en J, avec une corrélation entre mortalité toutes causes et HbA1c au-dessus d'une valeur d'HbA1c de 7 à 7,5 %. Par contre, en dessous de ce seuil, surtout chez les patients traités par insuline, était suggérée une surmortalité. On ne peut bien sûr pas dire si cette observation est liée à des caractéristiques particulières des sujets en question, ou est liée aux effets secondaires des médicaments antidiabétiques, en particulier le risque hypoglycémique de l'insuline, lorsque les patients sont « trop bien équilibrés »
- Dans la grande étude d'événements cardiovasculaires ADVANCE, lorsqu'était analysée la cohorte des diabétiques de l'étude, indépendamment de savoir s'ils avaient été randomisés dans le bras de strict contrôle glycémique ou dans le bras dit standard, il existait, comme dans l'UKPDS, une relation épidémiologique entre le niveau d'HbA1c et le risque des complications (risques de complications cardiovasculaires et risque de mortalité augmentés de 38 % par point d'HbA1c) mais cette corrélation n'était pas linéaire et ne s'observait qu'au-dessus d'un certain seuil d'HbA1c, 7% pour les complications cardiovasculaires et 6,5 % pour les complications microvasculaires, ce qui rejoint l'étude précédente, mais sans surmortalité en dessous de 7%.

En résumé, les études d'observation montrent une forte corrélation entre la morbidité cardiovasculaire des diabétiques de type 2 et leur niveau d'HbA1c. Elles ouvrent aussi un débat sur un éventuel sur-risque cardiovasculaire d'un sur-traitement avec des médicaments à risque hypoglycémique, débat qui reste d'actualité après les études d'intervention.

Ceci étant dit, comme chacun sait, corrélation ne veut pas nécessairement dire causalité, autrement dit n'implique pas qu'une hyperglycémie chronique soit la cause des complications cardiovasculaires et que la réduction de cette hyperglycémie entraînera une réduction du risque en question. L'HbA1c pourrait n'être qu'un marqueur de risque, et non pas un facteur de risque, par association avec un ou des facteurs confondants qui restent dans cette hypothèse à déterminer.

Pour démontrer que l'hyperglycémie chronique est bien un facteur causal des complications cardiovasculaires et que la réduction de l'hyperglycémie chronique va réduire le risque, il faut des études d'intervention.

Est-ce que faire baisser la glycémie réduit les complications cardiovasculaires ? Les études d'intervention

Quatre grandes études d'intervention ont posé la question suivante : « Est-ce que faire baisser la glycémie, quels que soient les agents diabétiques utilisés à cet effet, réduit la survenue ou l'aggravation des complications cardiovasculaires ? »

1. **Le dessin de ces quatre études** est similaire : on compare, par randomisation, un bras de traitement dit standard à un bras de traitement dit intensif. Pour que l'étude puisse répondre à la question posée, il faut évidemment qu'il y a une différence suffisante d'HbA1c, pendant toute la durée de l'étude, entre les deux bras. Sauf dans l'UKPDS, où le bras intensif était constitué, du moins en intention de traiter (car il y a eu ensuite de très nombreux changements de traitement), par une monothérapie antidiabétique, il a généralement fallu, pour obtenir la valeur cible d'HbA1c <6.5%, combiner entre eux les traitements antidiabétiques, parfois de façon déraisonnable. Ces études n'évaluent donc pas le traitement antidiabétique utilisé mais la valeur cible d'HbA1c.
 - l'UKPDS est une étude assez ancienne qui date des années 90, avant l'époque des statines, et qui souffre de nombreux défauts méthodologiques, notamment dans la randomisation des patients. Elle a inclus environ 4000 patients diabétiques de type 2 au moment de la découverte de leur diabète, et donc sans complications cardiovasculaires constituées. L'HbA1c initiale était correcte, à 7,1 %. L'UKPDS a comparé par randomisation une stratégie dite conventionnelle de traitement, basée sur le régime seul, et une stratégie dite intensive par monothérapie, soit insuline, soit sulfamide (ce n'est que secondairement, dans un petit sous-groupe de patients obèses, qu'a été évaluée, sans véritable randomisation, la metformine). Étant donné le choix d'une monothérapie, en ne combinant les traitements qu'au-dessus d'une valeur élevée d'HbA1c, cette dernière n'a pas été stable pendant la

durée de l'étude, elle s'est détériorée progressivement, mais avec tout de même une différence moyenne d'HbA1c qui est restée, pendant la durée de l'étude, autour de 0.9 % entre les deux bras.

- ACCORD est considérée comme l'étude de référence. Elle a inclus plus de 10 000 patients, en moyenne de plus de 60 ans et avec durée de maladie diabétique en moyenne de 10 ans, avec en conséquence des complications cardiovasculaires constituées dans 35 % des cas. L'HbA1c initiale était de 8,3 %. Au prix du rajout de nombreuses médications antidiabétiques les unes sur les autres, l'HbA1c est restée stable pendant la durée de l'étude, à 6,4 % dans le bras intensif et 7,5 % dans le bras standard, autrement dit une différence de 1,1 %. Pour obtenir ce bon résultat métabolique dans le bras intensif, 80 % des patients ont dû être mis sous insuline associée à plusieurs classes d'hypoglycémiantes oraux. Il en est résulté de nombreuses hypoglycémies sévères dans le bras intensif.
- VADT ressemble à ACCORD, mais sur un petit nombre de patients, ce qui en limite la puissance. Il s'est agi d'environ 1800 patients, des vétérans américains de plus de 60 ans de moyenne d'âge, avec une durée moyenne de diabète de plus de 11 ans et des complications cardiovasculaires constituées dans 40 % des cas. L'HbA1c initiale était très élevée à 9,4 %. Au prix d'une thérapeutique intensive associant l'insuline à de nombreux hypoglycémiantes oraux, l'HbA1c est restée stable pendant la durée de l'étude, à 6,9 % dans le bras intensif, avec une différence importante entre les deux bras, de 1,5 %. Il en est résulté de nombreuses hypoglycémies sévères dans le bras intensif.
- ADVANCE s'est adressé à des patients qui ressemblent à ceux de ACCORD et VADT pour la durée du diabète, 8 ans, et pour les complications cardiovasculaires constituées, 32 %. En revanche, il s'agissait de patients plus âgés, 66 ans de moyenne d'âge, et beaucoup mieux équilibrée du point de vue métabolique à l'inclusion, avec une HbA1c initiale comparable à celle de l'UKPDS, à 7,2 %. Surtout, pour des raisons assez obscures, il n'y a eu quasi aucune différence d'HbA1c entre les deux bras pendant les premières années de l'étude. Ce n'est qu'en fin d'étude qu'un différentiel s'est creusé, avec une différence de 0,8 %. Si on raisonne, comme il se doit, en différentiel d'HbA1c cumulé au cours de l'étude, ce dernier est modeste, de l'ordre de 0,5 % et on ne pouvait donc pas s'attendre à de grosses différences dans les événements. On comprend aussi que, en partant d'une HbA1c peu élevée et avec une intensification thérapeutique modeste, il y a eu moins d'hypoglycémies dans cette étude que dans les autres.

2. Les résultats de ces quatre études peuvent être résumés ainsi :

- **UKPDS** : une différence d'HbA1c de 0,9 % pendant 10 ans entraîne une réduction du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde) de 16 %, à la limite négative de la significativité en fin d'étude et qui devient significative au-delà de 10 ans de suivi
- **ACCORD** : une différence d'HbA1c de 1,1 % entraîne une réduction significative du risque cardiovasculaire (le classique MACE : mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel) à 3.5 ans mais ce résultat a été occulté légitimement par un risque de surmortalité dans le bras intensif qui a amené à l'interruption prématurée de l'étude. Les analyses post-hoc ont suggéré que ce sur-risque de mortalité s'observait chez les seuls patients « résistants au traitement intensif » et chez qui il a donc fallu, pour respecter le dessin de l'étude, additionner de manière déraisonnable les thérapeutiques antidiabétiques pour « atteindre à tout prix la valeur cible à 6% » qui était celle du bras intensif dans le dessin de l'étude. La leçon clinique de cette surmortalité dans l'étude ACCORD est qu'il ne faut pas intensifier de manière déraisonnable les traitements, ne pas additionner tous les traitements connus les uns sur les autres, surtout lorsque ces traitements présentent un risque hypoglycémique, si l'objectif glycémique, pour quelque raison que ce soit et qu'il convient d'analyser au cas par cas, n'est pas atteint avec une thérapeutique raisonnable. Cette donnée est à la base du concept d'individualisation des objectifs glycémiques qui figure maintenant dans toutes les recommandations.
- **VADT** : une différence d'HbA1c de 1,5 % pendant cinq ans entraîne une réduction du risque cardiovasculaire de 17 %, non significative au terme de l'étude peut-être par manque de puissance, mais qui devient significative durant le suivi à 10 ans
- **ADVANCE** : une faible différence d'HbA1c n'entraîne logiquement pas de réduction du risque cardiovasculaire, même à 10 ans de suivi.
- **Les méta-analyses de ces 4 études** permettent les conclusions suivantes :
 - Un strict contrôle glycémique pendant 5 ans réduit le risque coronarien, de 15 % par point en moins d'HbA1c, conformément aux prévisions des études épidémiologiques.
 - Un strict contrôle glycémique ne réduit pas le risque d'AVC
 - Un strict contrôle glycémique est sans effet sur la mortalité mais il existe une hétérogénéité entre les études, une tendance positive mais non significative dans trois d'entre elles et le sur-risque de mortalité dans le bras intensif de l'étude ACCORD.
 - Le rôle d'un strict contrôle glycémique sur la survenue ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque n'a pas été évalué de manière rigoureuse dans ces quatre études, d'autant qu'il s'agit d'un diagnostic difficile et que sa prévalence, pour cette raison, est probablement sous-estimée..

Est-ce que les différentes médications antidiabétiques sont équivalentes vis-à-vis du risque cardiovasculaire ?

Ce n'est pas directement l'objet de cet article, consacré à savoir si la réduction glycémique permet la prévention des complications, mais de très nombreuses études dites de sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques ont été publiées ces dernières années pour répondre à la question suivante : « Est-ce qu'un agent antidiabétique donné est bénéfique, neutre ou délétère, indépendamment de la réduction glycémique qu'il entraîne ? ».

Cette question a été posée depuis 2008 après le soupçon que la rosiglitazone, alors même qu'elle entraîne une réduction glycémique, pourrait induire une augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire. Les agences ont donc exigé des dites études de sécurité qui comparent un agent antidiabétique au placebo, ajoutés en plus des autres traitements du diabète, tous traitements intensifiés au mieux, de telle sorte qu'il n'y a pas, ou très peu, de différence d'HbA1c entre les deux bras de ces études puisque, pour compenser l'effet hypoglycémiant du produit actif, les investigateurs introduisent en aveugle plus de traitements antidiabétiques (autre que le produit actif) dans le bras placebo, en particulier plus d'insuline.

Ces études ont donné des résultats intéressants car elles ont montré que les différentes classes d'antidiabétiques n'étaient pas équivalentes en matière de prévention cardiovasculaire.

En bref :

- On n'a pas de bonne étude pour la metformine, sans doute cardioprotectrice sur le vu des études d'observation, ni pour les sulfamides. Pour ces derniers, il existe une étude randomisée ancienne et de méthodologie incertaine, l'UGDP en 1970, et il existe de très nombreuses études d'observations qui vont presque toutes dans le même sens, à savoir un risque augmenté sous sulfamides de morbidité cardiovasculaire lorsqu'on compare les sulfamides à d'autres traitements antidiabétiques, y compris les traitements modernes comme les DPP4 inhibiteurs. Les ajustements statistiques nécessaires dans les études d'observation, y compris le moderne score de propension, ne changent rien à cette tendance défavorable. Il y a donc une controverse sur la sécurité cardiovasculaire des sulfamides.
- Les DPP4 inhibiteurs présentent une bonne sécurité cardiovasculaire. Trois grandes études récentes l'ont démontré, en particulier l'étude TECOS pour la sitagliptine. Le risque cardiovasculaire est le même dans le bras placebo et dans le bras sitagliptine, ce qui veut dire bonne sécurité mais sans bénéfice cardiovasculaire surajouté à celui de la réduction glycémique. Un signal de sur-risque d'insuffisance cardiaque a été observé sous saxagliptine dans l'étude SAVOR mais n'est pas retrouvé avec la sitagliptine dans l'étude TECOS, ce qui a rassuré de ce point de vue pour la classe.

- Les insulines modernes, Glargine (étude ORIGIN) et Dégludec (étude DEVOTE), ont également démontré une neutralité cardiovasculaire, bonne sécurité, mais pas de bénéfice surajouté à celui de la réduction glycémique.
- Les agonistes du récepteur du GLP1, du moins certain d'entre eux, le liraglutide (étude LEADER) et le sémaglutide qui n'est pas encore disponible en France (étude SUSTAIN 6) ont démontré un bénéfice cardiovasculaire en plus de celui qu'on peut attendre de la réduction glycémique avec, pour le liraglutide, une réduction significative de 13 % du composite MACE habituel, et une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire. Dans l'étude ELIXA, avec le lixisenatide, il n'y a eu aucun bénéfice cardio-vasculaire mais il s'agissait d'une population particulière, dans les semaines qui suivaient un infarctus, et le lixisenatide est un agoniste du récepteur du GLP1 de faible efficacité puisqu'il ne couvre pas, loin de là, l'ensemble du nyctémère. Le bénéfice cardiovasculaire du liraglutide s'observe pour les patients de l'étude LEADER en situation de prévention cardiovasculaire secondaire (80 % des patients de l'étude), il est moins net pour les patients en situation de prévention cardiovasculaire primaire.
- Les inhibiteurs SGLT2 ne sont pas disponibles en France. Ils ont également démontré (étude EMPAREG et étude CANVAS) un bénéfice cardiovasculaire en plus de celui qu'on peut attendre de la réduction glycémique avec, en particulier, une baisse impressionnante et précoce de la mortalité de 38%, peut-être liée à une réduction tout aussi impressionnante et tout aussi précoce du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les mécanismes pouvant expliquer ce bénéfice restent spéculatifs, il ne s'agit pas de la baisse glycémique obtenue par ces médicaments, la réduction de la pression artérielle pourrait jouer un rôle. Les hypothèses mécanistiques principales concernent l'effet diurétique de ces médicaments et la redistribution des « fuels » (par exemple une augmentation des corps cétoniques) qu'elles entraînent au profit de métabolites bénéfiques pour le métabolisme cardiaque.

CONCLUSION

Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 représentent les principales complications de la maladie, même si elles ne sont pas les seules. La question de leur prévention est donc au cœur de la stratégie du traitement. L'hyperglycémie chronique n'est pas le seul facteur de risque cardiovasculaire du diabète de type 2 car ce dernier est une pathologie complexe, qui s'inscrit dans ce qu'on a appelé un moment « le syndrome métabolique » associant de nombreux facteurs de risque plus ou moins liés à l'obésité abdominale et à des dépôts lipidiques inappropriés dans différents organes, notamment le foie et le cœur. C'est la raison pour laquelle la prévention des complications cardiovasculaires du diabète de type 2 est multifactorielle.

Dans le cadre de cette stratégie multifactorielle de traitement, le contrôle de l'hyperglycémie apparaît important même si l'hyperglycémie chronique n'est finalement qu'un facteur de risque parmi d'autres, et peut-être un facteur de risque modeste, en tout cas dilué par les autres facteurs de risque associés.

Il ressort des études épidémiologiques et des études d'intervention qu'un contrôle strict de l'hyperglycémie chronique, avec une valeur cible HbA1c < 7%, prévient vraisemblablement la survenue ou l'aggravation des complications cardiovasculaires du diabète de type 2, y compris chez les patients présentant des complications cardiovasculaires avérées, mais il faut un certain temps, au moins 5 ans, pour que ce bénéfice se manifeste. Certes, le niveau de preuve est faible car aucune des 4 études d'intervention, prises individuellement, n'a montré un bénéfice cardiovasculaire statistiquement significatif du strict contrôle glycémique au terme de l'étude. Il faut les études de suivi et les métaanalyses pour visualiser ce bénéfice. En revanche, la prévention des complications micro-vasculaires, rétinopathie et néphropathie, a été bien validée.

La leçon, en pratique clinique, des nombreuses études d'événements cardiovasculaires désormais disponibles est un changement dans le paradigme de la stratégie thérapeutique du traitement antidiabétique, qui peut s'exprimer de la manière suivante :

- Il importe de contrôler la glycémie, ne serait-ce que pour prévenir les complications microvasculaires mais aussi, très vraisemblablement, les complications cardiovasculaires. Tous les anti-diabétiques, par définition, obtiennent cette réduction glycémique, avec chacun ses avantages et ses inconvénients, la modernité et le bon sens étant de choisir, quand c'est possible, des antidiabétiques sans risque hypoglycémique.
- Mais, en 2018, pour choisir un antidiabétique, il faut penser au-delà de la seule réduction glycémique et donner la préférence à des médicaments qui ont démontré au minimum leur sécurité, au mieux un bénéfice cardiovasculaire supplémentaire à celui qu'on peut espérer de la réduction glycémique. La stratégie thérapeutique du diabète de type 2 devient à la fois une stratégie classique de baisse glycémique et une stratégie de prévention spécifique des complications.

RÉFÉRENCES

La bibliographie est immense sur le sujet et le plus simple est de renvoyer aux bibliographies très complètes de certaines des méta-analyses et revues générales récentes, par exemple :

Mazzone T. Reconciling the Recent Clinical Trial Data Intensive Glucose Lowering and Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Circulation*. 2010;122:2201-11

S. Zoungas, J. Chalmers, T. Ninomiya, Q. Li, M. E. Cooper, S. Colagiuri, G. Fulcher et al. and for the ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012;55:636-43

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. 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.

Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133:2459-502.

Ahmed HM, Khraishah H, Cho L. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J*. 2017;doi:10.1093/eurheartj/ehx668

Darmon P, Bauduceau B, Bordier L. Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des maladies Métabolique*. 2017;11:577-93