



Diabétologie

Rev Med Suisse 2008; 4: 116-21

J. Ruiz
M. Egli

Drs Juan Ruiz et Marc Egli
Service d'endocrinologie, diabétologie
et métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
juan.ruiz@chuv.ch
marc.egli@chuv.ch

Diabetes

A recent meta-analysis on the rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes revealed a significant increased risk of myocardial infarction and a trend to a higher cardiovascular mortality. In the following month after this publication, the methodology as its conclusions were criticized. This study shows the limits of the meta-analyses to which one lends a row obviously too high in the hierarchy of the levels of evidence. The study 4T evaluated 3 insulin strategies in the treatment of the type 2 diabetes. The results at one year show that only a minority of the patients achieve the goals. Post-Steno 2 was presented at the European congress diabetes. These new data confirm that the intensified treatment of all cardiovascular factors risk allows a major reduction of cardiovascular mortality after 13,3 years.

Une méta-analyse concernant l'utilisation de la rosiglitazone chez les diabétiques de type 2 a révélé une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde et une tendance à la surmortalité cardiovasculaire. La méthodologie de cette étude ainsi que ses conclusions ont été beaucoup critiquées. Cette étude montre les limites des méta-analyses auxquelles on prête un rang manifestement trop élevé dans la hiérarchie des niveaux de preuve. L'étude 4T a évalué trois schémas d'insuline dans le traitement du diabète de type 2. Les résultats à un an montrent que seule une minorité des patients atteignent les objectifs. Post-Steno 2 a été présenté au congrès européen du diabète. Ces nouvelles données confirment que le traitement intensifié de tous les facteurs de risque cardiovasculaire permet une réduction majeure de la mortalité cardiovasculaire après 13,3 ans.

L'AFFAIRE ROSIGLITAZONE : QUAND UNE MÉTA-ANALYSE MONTRE LES LIMITES DE LA MÉTHODE

La méta-analyse sur les risques cardiovasculaires de la rosiglitazone, publiée le 14 juin 2007 dans le *New England Journal of Medicine*,¹ a déclenché une réaction en chaîne de publications

d'éditoriaux, de commentaires, d'articles scientifiques et de nouvelles méta-analyses. A notre avis, cette étude illustre bien les dérives potentielles d'une trop grande confiance envers la méta-analyse, un des piliers de la médecine factuelle (EBM). Mais revenons au début de cette histoire.

Les glitazones sont devenues un des piliers du traitement du diabète de type 2 depuis la fin des années 90. Cependant, leur début a d'emblée été marqué par une méfiance certaine vis-à-vis de cette classe d'antidiabétiques oraux. En effet, la troglitazone, première représentante de cette famille d'antidiabétiques oraux, a été introduite aux Etats-Unis en 1997 et retirée du marché européen quelques semaines après son introduction en 2000, en raison d'insuffisances hépatiques fulminantes avec plus de 90 décès imputés à cette substance.² L'arrivée, en 1999, de la pioglitazone et de la rosiglitazone a d'emblée suscité une grande prudence dans l'utilisation de cette classe d'antidiabétiques oraux. Initialement, une surveillance particulière au niveau d'une éventuelle hépatotoxicité a été fortement recommandée pour ces deux nouvelles glitazones. Les études ultérieures ont montré leur innocuité sur le plan hépatique, voire une potentielle indication dans la stéatohépatite non alcoolique.³ Puis les études ultérieures ont été positives en montrant l'efficacité des nouvelles glitazones dans le traitement et la prévention du diabète de type 2.⁴ L'étude PROactive démontrait même que la pioglitazone réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire d'origine composite.⁵

La méta-analyse publiée par Nissen SE et coll. a donc fait l'effet d'une bombe dans le domaine de la diabétologie. Cette méta-analyse, qui inclut 42 études, montrait une augmentation significative de l'infarctus du myocarde et un accroissement presque significatif de la mortalité cardiovasculaire. Aux Etats-Unis, cette publication, a tellement marqué les experts qu'une commission pour évaluer les



risques et les bénéfices a été créée cet été par la FDA. Cette commission, après relecture des données, a conclu que la rosiglitazone est associée à un risque plus élevé d'ischémie myocardique par rapport au placebo, à la metformine et aux sulfamidés hypoglycémisants. Cette commission a identifié que le sous-groupe à risque pour l'infarctus du myocarde est constitué par les patients diabétiques de type 2 traités par des dérivés nitrés ou sous insuline. Cette commission a quand même relevé que certaines des études qui ont été retenues par Nissen et coll. avaient une durée très courte (six mois) et qu'il y avait très peu d'événements cardiovasculaires. Finalement, la commission de la FDA a décidé de ne pas retirer la rosiglitazone mais de mettre en garde le système de soins contre les risques d'ischémie myocardique et de poursuivre l'évaluation spécifique concernant les risques d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire. Après la tourmente médiatique et émotionnelle causée par cette méta-analyse, un certain nombre d'équipes scientifiques commencent à reprendre leurs esprits, et les critiques et les doutes commencent à émerger, voire converger.

Les premières critiques portent sur le choix même du type des tests statistiques pour évaluer le degré d'hétérogénéité de cette méta-analyse pour les études retenues par Nissen et coll. En effet, l'évaluation du degré d'hétérogénéité est essentielle pour la méta-analyse avant de pouvoir «pooler» les différentes études. Sans rentrer dans les détails méthodologiques, le choix du test Q de Cochrane avec évaluation par l'effet fixe et non l'effet «random» ne semble pas pertinent en présence d'études de durées variables, avec des critères d'inclusion et des traitements différents.⁶ Par exemple, dans la méta-analyse de Nissen et coll., une des études évaluait les effets thérapeutiques de la rosiglitazone sur la maladie d'Alzheimer et les effets bénéfiques sur le psoriasis. Il est bien évident que le recueil des informations concernant les risques cardiovasculaires peut souffrir d'une grande hétérogénéité devant des objectifs thérapeutiques si différents. Par ailleurs, quatre autres études n'avaient pas relevé d'événements cardiovasculaires. Enfin toutes les études de cette méta-analyse n'incluaient pas que des patients diabétiques mais aussi des patients porteurs d'une intolérance au glucose. Enfin, d'autres tests statistiques d'hétérogénéité basés sur l'effet «random» donnaient des résultats très différents: pas de risque significatif sur l'ischémie myocardique et risque significatif sur la mortalité cardiovasculaire.⁷ Dans les semaines qui ont suivi, plusieurs méta-analyses concernant les glitazones ont été publiées révélant des résultats très différents.⁸ La méta-analyse la plus récente, qui nous semble probablement la plus juste sur le plan scientifique, suggère que l'effet de la rosiglitazone sur le risque cardiovasculaire est actuellement ni positif ni négatif. Nous espérons que l'étude RECORD, qui vise justement à répondre à cette question de manière prospective, ne va pas souffrir des effets négatifs de l'étude de Nissen et coll.

Peut-être les deux messages les plus importants à retenir de cette méta-analyse sont d'une part qu'aucune discipline scientifique ne détient la vérité absolue, même la médecine selon EBM. Le penser reviendrait à considérer que la qualité méthodologique formelle des principes de

l'EBM suffirait à garantir la pertinence tant du questionnaire par rapport au sujet étudié que celle des conclusions qui en découlent. D'autre part, la méta-analyse ne mérite probablement pas la place qu'elle occupe actuellement dans la hiérarchie des degrés de preuve. En effet, cette position située au sommet du niveau de preuves est liée à l'histoire récente d'EBM et à un des groupes fondateur de l'EBM: le Cochrane collaboration group. Cette position «historique» dans la médecine factuelle mériterait une mise à jour critique.

Quant aux implications pour l'emploi des glitazones en pratique clinique, une remise en perspective s'impose également. Si l'on retient un doute au sujet de l'effet des glitazones sur le risque cardiovasculaire, l'importance chiffrée de cet effet apparaît comme mineure. Dans la pratique, d'autres effets indésirables comme la prise pondérale peuvent être considérés comme autrement limitants. En cela, les glitazones rentrent en quelque sorte dans le rang parmi les autres traitements antidiabétiques, dont aucun ne représente actuellement la panacée. L'efficacité thérapeutique reste finalement affaire de gestion experte et individualisée des outils thérapeutiques disponibles.

RÉSULTATS À LONG TERME DE STENO-2: BÉNÉFICE SUR LA MORTALITÉ DE L'INTERVENTION MULTIFACTORIELLE

La majorité des patients diabétiques de type 2 présentent un cumul de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, en général dans le cadre d'un syndrome métabolique. L'étude Steno-2, publiée en 2003, a fait date en démontrant l'impact préventif majeur d'une intervention qui vise le contrôle optimal et simultané de tous les facteurs de risque présents.⁹ Les patients suivis dans cette étude présentaient un diabète de type 2 dans le cadre d'un syndrome métabolique, avec une complication micro-angiopathique sous la forme d'une néphropathie débutante. Le taux très élevé d'événements cardiovasculaires majeurs (décès, infarctus, accident vasculaire cérébral, geste de revascularisation ou amputation) dans le groupe contrôle mérite d'être souligné. En effet, dans ce groupe bénéficiant d'un suivi médical standard, ce taux était de 44% à 7,8 ans, alors qu'il était diminué à 24% dans le groupe intervention. Ce résultat correspond à un NNT (nombre de patients à traiter pour prévenir un événement) de 5. Il s'agit donc d'une intervention hautement efficace, bien plus que dans les études concernant l'impact du contrôle d'un seul facteur de risque (diabète, hypertension, dyslipidémie). Comme dans les études UKPDS¹⁰ et DCCT,¹¹ les patients de l'étude Steno-2 ont continué d'être suivis après la fin de l'étude. A la différence des deux premières études, tous les patients ont bénéficié de la prise en charge intensifiée dans le cadre du centre Steno, qui a été maintenue au cours des 5,5 années suivantes. Les résultats impressionnants de ce suivi ont été présentés dans le cadre du congrès annuel de l'European association for the study of diabetes (EASD) en septembre (tableaux 1 et 2).¹²

La prise en charge intensifiée a permis aux patients de l'ex-groupe contrôle de l'étude Steno-2 d'atteindre un contrôle des divers facteurs de risque (diabète, hyperten-



Tableau 1. Principaux résultats du suivi postinterventionnel de l'étude Steno-2

	Début Steno-2		Fin Steno-2 (7,8 ans)		Fin post-Steno-2 (13,3 ans)	
	Suivi standard	Intensifié	Suivi standard	Intensifié	Suivi standard	Intensifié
Nombre de patients	80	80	63	67	38	55
Paramètres cliniques et métaboliques (moyennes)						
• HbA _{1c} (%)	8,8	8,4	9	7,9	8	7,7
• Cholestérol-LDL (mmol/l)	3,4	3,3	3	2,1	2	1,8
• Cholestérol-HDL (mmol/l)	1	1	1,2	1,2	1,2	1,3
• Triglycérides (mmol/l)	3	2,2	3,1	1,7	1,6	1,1
• TA systolique (mmHg)	149	146	146	132	146	140
• TA diastolique (mmHg)	86	85	78	73	73	74
• IMC (kg/m ²)	29,8	29,8	30,5	31,1	n.d.	n.d.
• Age (années)	55,2	54,9				
Mortalité (incidence cumulative)						
• Totale (n)	–	–	15	12	40	24
– réduction risque rel./abs.			–	–	-46%	-20%
– NNT			–	–	5	5
• Cardiovasculaire (n)	–	–	7	7	19	9
– réduction risque rel./abs.			–	–	-53%	-13%
– NNT			–	–	8	8
Morbidité (incidence cumulative)						
• Cardiovasculaire (n)	–	–	35	19	48	25
– réduction risque absolu			-46%	-20%	-48%	-29%
– NNT			5	5	3	3
• Cardiovasculaire (nombre d'événements)			85	33	158	51
• Néphropathie (n)	–	–	31	16	36	18
– réduction risque abs.			-48%	-19%	-50%	-22%
– NNT			5	5	5	5
• Dialyse (n)	–	–	3	0	6	1
– réduction risque abs.			–	–	-83%	-6%
– NNT			–	–	16	16
• Traitement par laser (n)	–	–	n.d.	n.d.	27	14
– réduction risque abs.			–	–	-48%	-16%
– NNT			–	–	7	7

Tableau 2. Résumé des résultats du suivi postinterventionnel de l'étude Steno-2 en nombre de patients à traiter (NNT) pendant treize ans pour prévenir un événement

Décès	5
Décès d'origine cardiovasculaire	8
Événement cardiovasculaire majeur	3
Progression vers la néphropathie	5
Mise sous dialyse	16
Traitement par laser	7

sion, dyslipidémie) globalement aussi efficace que celui de l'ex-groupe intervention. Ce contrôle efficace a été maintenu au cours des 5,5 années du suivi. Malgré cela, les

patients ayant bénéficié de la prise en charge intensifiée pendant les 7,8 années de l'étude Steno-2 ont connu un taux de mortalité très inférieur à celui de l'ex-groupe contrôle. Alors que le nombre de décès était identique dans les deux groupes après 7,8 années (fin de l'étude Steno-2), la mortalité globale était de 50% dans le groupe contrôle et de 30% dans le groupe intervention après 13,3 ans. Les taux de mortalité cardiovasculaire correspondants étaient de 24 et 11% respectivement. Exprimé en nombre de patients à traiter pour prévenir un décès, cela correspond à des chiffres de 5 pour la mortalité globale et 8 pour la mortalité cardiovasculaire. Ces résultats remarquables sont associés à des diminutions semblables des taux de complications microvasculaires du diabète (tableau 1).

Le maintien d'un contrôle efficace des multiples facteurs de risque cardiovasculaire en cas de diabète compliqué d'une néphropathie débutante pendant huit ans permet



donc une spectaculaire réduction de la mortalité cinq ans plus tard par rapport à une prise en charge conventionnelle avec un contrôle moins strict des facteurs de risque. Alors que les patients suivis de façon conventionnelle pendant l'étude Steno-2 ont ensuite bénéficié d'un contrôle aussi efficace des facteurs de risque que ceux du groupe suivi auparavant de façon intensive, leur taux de mortalité était pratiquement deux fois plus élevé. Après les données du suivi postinterventionnel des études UKPDS et DCCT,¹¹ ces résultats viennent à leur tour appuyer le concept de mémoire métabolique.¹³ Améliorer le contrôle du diabète et des facteurs de risque associés a un impact favorable sur le développement des complications micro et macro-vasculaires du diabète, qui se maintient durablement pour les patients qui ont bénéficié de cette intervention. Ils développent moins de complications sur le long terme que les patients correspondants qui n'ont pas bénéficié de cette intervention, alors même qu'après la fin des études, il n'y a plus aucune différence dans l'efficacité du contrôle du diabète et des facteurs de risque associés. Dans le cas du suivi post-Steno-2, on constate en outre que pour les patients suivis de manière conventionnelle pendant l'étude, le fait de bénéficier avec huit ans de retard de la prise en charge intensifiée de l'étude n'a permis de stabiliser ni la progression des complications ni celle de la mortalité. On peut supposer que la mortalité aurait été encore plus importante sans cette prise en charge. On retiendra surtout que le temps perdu n'a pas pu être rattrapé. En l'absence de prise en charge intensifiée, la moitié des patients (dont l'âge moyen était de 55 ans au début de l'étude) présentant un diabète dans le cadre d'un syndrome métabolique, compliqué d'une microalbuminurie, décèdent en treize ans. Une prise en charge plus précoce aurait permis d'éviter vingt décès, la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez 29 patients, la dialyse à six patients et un traitement par laser à seize patients pour 100 patients traités (tableau 2)!

ÉTUDE 4T : L'INSULINOTHÉRAPIE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2, LES LIMITES DES ALGORITHMES

Lors de l'EASD, les résultats à une année d'une autre étude, l'étude 4T,¹⁴ ont été présentés. Elle est dirigée par une équipe de renom, celle qui était à l'origine de l'étude UKPDS, qui fait toujours référence quant à l'impact de la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 sur le long terme. L'étude 4T, dont le titre est l'abréviation de «Treating To Target in Type 2 Diabetes», concerne une situation fréquente dans le suivi des patients diabétiques de type 2, à savoir l'introduction d'une insulinothérapie en ajout au traitement antidiabétique oral, lorsque celui-ci devient insuffisant. Il est en effet bien connu qu'une insulinothérapie devient nécessaire chez la majorité des patients diabétiques de type 2 avec les années, en raison du caractère évolutif du diabète. L'étude 4T vient combler un manque de données quant à la manière de débiter l'insulinothérapie dans ce type de situation. Elle a comparé trois schémas d'insuline ajoutés au traitement antidiabétique oral en vigueur (association classique de metfor-

mine et sulfonylurée). Sur les 708 patients randomisés, un tiers a été mis sous insuline basale seule (une à deux injections d'insuline détémir (Levemir)), un tiers sous insuline prandiale seule (trois injections d'insuline aspart (Novorapid) aux repas) et un tiers sous insuline mélangée (deux injections d'insuline NPH/aspart 70/30% (Novomix 30)).

L'adaptation des doses s'est effectuée en suivant des algorithmes de titration préétablis selon l'effet observé sur le profil glycémique. Pour cela les divers centres participant à l'étude faisaient appel à un même outil informatique. Patients et investigateurs étaient en outre encouragés à augmenter les doses d'insuline entre les consultations planifiées si les valeurs glycémiques restaient élevées. Les objectifs glycémiques étaient particulièrement stricts, puisqu'on visait des glycémies préprandiales entre 4 et 5,5 mmol/l et des glycémies postprandiales entre 5 et 7 mmol/l. Lors de la première année de l'étude, qui fait l'objet de la publication discutée ici, le schéma d'insuline initial était conservé, sauf en cas d'hyperglycémie persistante de degré important (hémoglobine glyquée > 10%, ou > 8% à deux reprises).

Les principaux résultats après une année sont résumés dans le tableau 3. Malgré l'augmentation progressive des doses d'insuline dans les trois groupes, on constate que seule une minorité de patients a atteint un taux d'HbA_{1c} < 7%. L'amélioration de l'équilibre glycémique est légèrement supérieure sous insuline mélangée ou insuline prandiale comparativement au traitement par insuline basale, au prix cependant d'une prise de poids plus importante et d'hyperglycémies plus fréquentes dans ces deux premiers groupes. Aucun des trois schémas d'insuline ne permet cependant d'atteindre l'objectif déclaré de l'étude, un contrôle glycémique considéré comme optimal, reflété par un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 6,5%. L'étude 4T se poursuit cependant pendant deux années supplémentaires.

Tableau 3. Principaux résultats de l'étude 4T à une année

Variable	Insuline mélangée (N = 235)	Insuline prandiale (N = 238)	Insuline basale (N = 234)
Hémoglobine glyquée (%)			
• Initiale (moyenne ± SD)	8,6 ± 0,8	8,6 ± 0,8	8,4 ± 0,8
• Après une année	7,3 ± 0,9	7,2 ± 0,9	7,6 ± 1
– % des patients ≤ 7%	41,7	48,7	27,8
– % des patients ≤ 6,5%	17	23,9	8,1
Doses d'insuline (U/jour)			
• Initiales (médiane, interquartiles)	16 (10-26)	18 (9-24)	16 (10-24)
• Après une année (en U/kg/i)	48 (30-71) (0,53)	56 (34-78) (0,61)	42 (28-72) (0,49)
Poids corporel (kg)			
• Initial (moyenne ± SD)	86,9 ± 16,8	84,9 ± 14,4	85,5 ± 16,3
• IMC correspondant (kg/m ²)	30,2 ± 4,8	29,6 ± 4,5	29,7 ± 4,6
• Changement après une année	+ 4,7 ± 4	+ 5,7 ± 4,6	+ 1,9 ± 4,2
Hypoglycémies (n/patient/année)			
• Modérée > 3,1 mmol/l	5	8	2
• Modérée < 3,1 mmol/l	3,9	8	< 1
• Sévère (assistance de tiers nécessaire)	< 1	< 1	< 1



res, au cours desquelles l'intensification de l'insulinothérapie avec recours à des schémas de type basal-bolus est rendue possible. Les résultats finaux seront en principe publiés en 2009.

COMMENTAIRE

La confrontation de l'étude 4T et des résultats du suivi post-Steno-2 permet de tirer quelques enseignements importants pour le suivi à long terme des patients diabétiques de type 2. D'un côté, une approche méthodologiquement rigoureuse de l'introduction de l'insulinothérapie selon trois schémas initiaux différents n'a pas permis d'atteindre le contrôle glycémique visé après une année. La suite de l'étude révélera sans doute si cet objectif peut être atteint en recourant à un schéma à injections multiples de type basal-bolus. Une autre explication possible pour cet échec relatif réside dans le déséquilibre glycémique initial important (HbA_{1c} à 8,6%) chez les patients de l'étude 4T au moment de l'introduction de l'insuline. Il est probable qu'en introduisant l'insuline plus précocement, conformément aux recommandations actuelles (dès le dépassement persistant des 7% d' HbA_{1c}), l'objectif glycémique aurait été plus facilement atteint. On peut cependant déjà relever que le développement d'algorithmes pour l'adaptation de l'insulinothérapie n'est pas la solution qui suffirait à une gestion efficace «clés en main» de l'insulinothérapie à large échelle.

Le suivi demande à être individualisé pour chaque patient. La gestion du diabète et des facteurs de risque associés au quotidien incombe au patient, qui doit l'intégrer dans sa vie sur le long terme, et continuer à mener celle-ci le mieux possible. Le contexte personnel, biographique et social du patient doit donc être pris en compte dans la démarche de mise en œuvre des moyens thérapeutiques reconnus comme efficaces. Le soignant doit se montrer capable d'une grande souplesse dans l'adaptation de ses stratégies, sans perdre de vue la direction visée. Cela exige des compétences tant dans le maniement des outils thérapeu-

tiques que dans le domaine relationnel et pédagogique.

Or dans l'étude 4T, aucune démarche spécifiquement consacrée à l'éducation thérapeutique et au soutien des patients dans le cadre du suivi n'a été intégrée. Cette lacune constitue un obstacle important à l'efficacité des interventions étudiées. Mener sa vie avec un diabète au quotidien met en effet le patient face à de nombreuses difficultés, qui concernent la gestion de l'insulinothérapie autant que l'ajustement des divers éléments de son mode de vie qui ont des répercussions sur l'équilibre glycémique. Contrairement à l'étude 4T, les patients suivis dans le cadre de l'étude Steno-2 ont bénéficié d'un programme très développé et continu d'éducation, de motivation et de soutien. Il comportait plusieurs dimensions : rôle et autogestion des multiples traitements, alimentation saine, activité physique régulière, arrêt de la cigarette. L'impact favorable majeur de l'intervention trouve donc son explication dans la cohérence globale de la démarche, qui associait des objectifs ambitieux, une gestion proactive tournée vers l'intensification précoce des traitements, le soutien et l'accompagnement des patients sur le long terme. Ces efforts ont eu le succès décrit plus haut, alors même que les objectifs thérapeutiques n'étaient que partiellement atteints.

De plus en plus d'arguments convergents, ancrés dans des données biomédicales solides, s'accumulent en faveur de la prise en charge proactive du diabète de type 2, visant le contrôle optimal précoce de la glycémie et des facteurs de risque cardiovasculaire associés. Les objectifs thérapeutiques ne seront sans doute jamais atteints par tous les patients. Cette incertitude quant aux résultats des efforts à entreprendre ne peut cependant justifier l'inertie thérapeutique qui prévaut trop souvent dans la réalité clinique. Tous les patients devraient avoir droit à un suivi à long terme par des soignants compétents et engagés, tant du point de vue biomédical que psychopédagogique. Le but de ce suivi consiste à permettre au patient d'améliorer autant que possible la prise en charge des facteurs de risque présents, tout en menant sa vie le mieux possible. ■

Bibliographie

- 1 * Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- 2 Gale EA. Lessons from the glitazones: A story of drug development. *Lancet* 2001;357:1870-5.
- 3 Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
- 4 Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
- 5 * Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

- 6 Shuster JJ, Jones LS, Salmon DA. Fixed vs random effects meta-analysis in rare event studies: The Rosiglitazone link with myocardial infarction and cardiac death. *Stat Med* 2007;26:4375-85.
- 7 ** Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007;147:578-81.
- 8 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-36.
- 9 ** Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 10 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)

Group. *Lancet* 1998;352:837-53.

- 11 Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-67.
- 12 * Gaede P, Parving HH, Pedersen O. Long-term effects of intensive multifactorial treatment on total and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:S48.
- 13 Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: The «metabolic memory», the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007;24:582-6.
- 14 * Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.

* à lire

** à lire absolument