

1. Département de médecine générale, faculté de médecine de Poitiers.

2. Département universitaire de médecine générale, faculté de médecine de Tours.

Évaluation de l'efficacité clinique des antidiabétiques chez les sujets diabétiques de type 2

Il est temps de regarder les données de la science en face !

Evaluation of the clinical efficacy of antidiabetic drugs in type 2 diabetic patients

Rémy Bousageon¹, Jean-Pierre Lebeau²

exercer 2013;110:262-7.

remy.bousageon2@wanadoo.fr

Mots-clés

Anti-diabétiques oraux

Insuline

Incrétines

Key words

Oral antidiabetics

Insulin

Incretins

Background. *Large scale clinical trials and recent meta-analysis have left some doubt about the clinical efficacy of antidiabetic drugs in type 2 diabetes. This article summarizes the available data and suggests practical conclusions.*

Method. *Narrative review of the literature.*

Results. *There was no evidence for the efficacy of oral antidiabetic drugs or insulin on clinical outcomes such as morbidity or mortality. The lowering of glycated hemoglobin alone was considered for the guidelines. Insuline and hypoglycemic sulfamides increased the risk of hypoglycemia. The association of metformine and sulfamides brought potential danger.*

Conclusion. *In 2013, the efficacy of antidiabetic drugs on clinical outcomes in type 2 diabetes remains hypothetic, and relies on the extrapolation of physiopathological data.*

Introduction

Le 1^{er} septembre 2013, au congrès de l'*European Society of Cardiology*, ont été présentés les résultats du plus grand essai clinique randomisé (ECR) contre placebo jamais réalisé chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) : l'étude SAVOR-TIMI53¹. Cette étude a évalué l'efficacité de la saxagliptine contre placebo sur des critères cardiovasculaires chez 16 492 patients diabétiques de type 2 suivis environ deux ans en moyenne. Le critère de jugement principal (critère composite associant mortalité cardiovasculaire, accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) n'a pas été modifié (HR = 1,00 ; IC95 = 0,89-1,12). Les autres critères de jugement cliniquement pertinents n'ont pas non plus été améliorés. Alors que ces résultats négatifs devraient faire remettre en question le lien entre hyperglycémie chronique et complications cardiovasculaires, la communauté médicale s'est contentée d'en conclure que la saxagliptine n'était pas inférieure au placebo¹. Cette conclusion étrange repose sur ce qui reste un postulat : puisque l'hyperglycémie chronique est un facteur de risque de surmortalité, d'événements cardiovasculaires et

de complications microvasculaires, alors tout traitement diminuant cette hyperglycémie sera bénéfique pour les patients. De ce postulat découle que tout médicament dont l'efficacité sur ce critère intermédiaire est démontrée sera *ipso facto* considéré comme efficace sur la prévention des complications cliniques du DT2. C'est pourquoi la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine autorise aujourd'hui la mise sur le marché des antidiabétiques s'ils diminuent l'hémoglobine glyquée (HbA1c) sans entraîner un sur-risque de 80 % d'événements cardiovasculaires². L'HbA1c est donc considérée comme un critère de substitution suffisamment fiable pour ne pas nécessiter d'études sur les critères seuls cliniquement pertinents de morbidité. Pourtant, de nombreuses études randomisées à haut niveau de preuve réfutent le fait que diminuer l'HbA1c est nécessairement bénéfique pour les patients³⁻⁵. L'exemple le plus criant est la surmortalité totale et cardiovasculaire (qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude) observée dans le groupe des patients traités intensivement dans l'étude ACCORD³ alors qu'ils avaient en moyenne une HbA1c plus basse de 1,1 %. De même, malgré une différence

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

de 1,5 % d'HbA1c entre les deux groupes tout au long du suivi (6,9 % *versus* 8,4 %), l'étude VADT⁴ n'a montré aucune différence sur la mortalité totale (RR = 1,08 ; IC95 = 0,83-1,41), la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,22 ; IC95 = 0,78-1,92), ou les infarctus du myocarde (IDM) non fatals (RR = 0,78 ; IC95 = 0,55-1,11). Enfin, le benfluorex, la rosiglitazone et la pioglitazone viennent d'être retirés du marché français alors qu'ils diminuaient bien l'HbA1c. Le problème est qu'ils n'avaient pas démontré de façon convaincante leur efficacité sur des critères de morbidité. Lorsque des effets indésirables graves ont été rapportés, leurs rapports bénéfice/risque sont devenus défavorables⁶.

Ces exemples invitent à questionner l'efficacité clinique (et non biologique) des antidiabétiques actuellement disponibles en France. Cette revue examine les essais cliniques randomisés (ECR) et les méta-analyses d'ECR ayant évalué cette efficacité sur des critères cliniquement pertinents.

La metformine

La metformine est un antidiabétique oral (ADO) de la classe des biguanides. Elle est considérée comme le traitement pharmacologique de première intention chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids. Les preuves de son efficacité sur la mortalité totale (RR = 0,64 ; IC95 = 0,45-0,91) et sur la prévention des IDM (RR = 0,61 ; IC95 = 0,41-0,89) reposent sur l'étude UKPDS 34 publiée en 1998⁷. Cet essai, bien que randomisé, ne comparait pas la metformine au placebo mais au régime seul, n'était pas en double insu, et n'avait pas pour objectif d'évaluer l'efficacité spécifique de la metformine. De plus, alors que la reproductibilité des résultats est un critère essentiel de validité scientifique, les résultats favorables d'UKPDS 34 ont été considérés comme factuels et abondamment cités mais n'ont jamais été reproduits depuis. L'étude HOME, par exemple, évaluait l'efficacité de la metformine *versus* placebo en ajout de l'insuline⁸. Après quatre ans de suivi, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée pour la mortalité totale (RR = 1,48 ; IC95 = 0,54-4,09) et pour les IDM (RR = 0,99 ; IC95 = 0,25-3,90).

En outre, dans UKPDS 34, une surmortalité a été retrouvée avec l'association metformine-sulfamides *versus* sulfamides seuls (RR = 1,60 ; IC95 = 1,02-2,52). Cette surmortalité a été jugée « artéfactuelle » (liée au simple hasard) puisque l'association est même recommandée⁹. Si on considère les résultats favorables d'UKPDS 34 comme valides, pourquoi considérer les résultats défavorables comme dus au hasard ?

Ces contradictions ont justifié la conduite d'une revue systématique de la littérature avec méta-ana-

lyse des essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité spécifique de la metformine chez les patients atteints de DT2¹⁰. Celle-ci incluait 13 ECR avec 15 comparaisons et un total de 13 110 patients, dont 9 560 avaient reçu de la metformine. La metformine n'a modifié significativement aucun des critères de jugement étudiés : mortalité totale (RR = 0,99 ; IC95 = 0,75-1,31), mortalité cardiovasculaire (RR = 1,05 ; IC95 = 0,67-1,64), IDM (RR = 0,90 ; IC95 = 0,74-1,09), accidents vasculaires cérébraux (AVC) (RR = 0,76 ; IC95 = 0,51-1,14), insuffisance cardiaque (RR = 1,03 ; IC95 = 0,67-1,59), événements vasculaires périphériques (RR = 0,90 ; IC95 = 0,46-1,78), amputations des membres inférieurs (RR = 1,04 ; IC95 = 0,44-2,44) ou complications microvasculaires (RR = 0,83 ; IC95 = 0,59-1,17). Par ailleurs, cette méta-analyse a confirmé le surrisque de mortalité totale lié à l'association sulfamides-metformine *versus* sulfamides seuls (RR = 1,55 ; IC95 = 1,03-2,33). Ce surrisque a également été retrouvé dans la méta-analyse de Lamanna et al. (MH-OR = 1,43 ; IC95 = 1,06-1,91, $p = 0,016$)¹¹.

Un essai clinique randomisé récent¹² (SPREAD-DIMCAD) a comparé la metformine au glipizide sur 304 patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire après cinq ans de suivi. Il a montré la supériorité de la metformine sur le critère de jugement principal composite (mortalité toutes causes, mortalité cardiovasculaire, IDM et AVC non fatals, revascularisation artérielle : HR = 0,54 ; IC95 = 0,30-0,90 ; $p = 0,02$). Ce résultat intéressant ne signifie pas pour autant que la metformine soit réellement efficace. En l'absence de comparaison avec un placebo, la différence entre les deux groupes peut aussi s'expliquer par une augmentation du risque sous glipizide. De plus, l'analyse des résultats a été effectuée après un suivi des patients de cinq ans, alors que l'intervention et l'essai avaient été arrêtés deux ans auparavant, sans que cela soit prédéfini, ce qui jette un trouble sur la qualité méthodologique de l'essai.

Dans l'essai ADOPT¹³, portant sur plus de 1 400 patients dans chaque groupe, après quatre ans de suivi, il n'y a eu aucune différence significative sur la mortalité totale ou cardiovasculaire entre les groupes de patients traités par metformine, glyburide ou rosiglitazone. Cette étude concernait des patients diabétiques de type 2 à faible risque cardiovasculaire, ce qui peut expliquer le manque de puissance de l'étude pour détecter une différence. Mais en contradiction avec les résultats de SPREAD¹¹, le glyburide a été supérieur à la metformine sur le critère « événements cardiovasculaires graves » (RR = 0,57 ; IC95 = 0,35-0,92 ; $p = 0,02$).

La metformine n'a pas fait la preuve de son efficacité sur des critères cliniques dans le DT2.



La supériorité de la metformine sur les sulfamides hypoglycémisants n'est pas formellement établie. Et en l'état actuel des connaissances factuelles, l'association metformine-sulfamides est à déconseiller.

Les sulfamides

Deux essais seulement ont évalué les sulfamides hypoglycémisants sur des critères cliniques : l'étude UGDP¹⁴ et l'étude UKPDS 33¹⁵. L'étude UGDP a montré une surmortalité des patients traités par tolbutamide par rapport au placebo et a été l'objet d'une des plus grandes controverses de l'histoire de l'évaluation des médicaments. Ainsi, le premier sulfamide hypoglycémiant prescrit chez les patients diabétiques de type 2 s'est avéré plus toxique que bénéfique. L'étude UKPDS 33 commencée en 1978 et dont les principaux résultats ont été publiés en 1998 était une étude ouverte évaluant l'effet d'une stratégie thérapeutique (sulfamides, insuline et metformine) visant une glycémie à jeun < 6 mmol/L *versus* des mesures hygiéno-diététiques et une glycémie à jeun < 15 mmol/L. Après dix ans de suivi, en 1987, aucune différence entre les groupes n'était apparue, et il a été décidé de poursuivre l'étude et d'inclure plus de patients. Un critère de jugement supplémentaire a été ajouté en 1991 : la photocoagulation rétinienne¹⁶. Pour les patients sans surpoids, les résultats des sous-groupes de patients traités par sulfamides (chlorpropamide et glibenclamide) ont été publiés en 1998. Comparés à des règles hygiéno-diététiques seules, les sulfamides n'ont diminué ni la mortalité ni les complications liées au DT2, excepté la photocoagulation rétinienne à la limite de la signification statistique (RR = 0,63 ; IC99 = 0,40-1,00) pour le glibenclamide. En revanche, le risque d'hypoglycémies a été multiplié par deux sous glibenclamide (1,4 *versus* 0,7 % par an). Deux méta-analyses récentes ont confirmé l'absence de preuve d'une efficacité clinique des sulfamides^{17,18}. L'une d'entre elles a, de plus, suggéré une toxicité cardiovasculaire¹⁸. La conclusion des auteurs de la méta-analyse Cochrane est claire : « *Le niveau de preuve issu des ECR est insuffisant pour conclure sur l'intérêt d'une monothérapie par sulfamides hypoglycémisants. Il n'y a pas de données concernant les critères cliniques importants pour le patient. De grands essais cliniques à long terme de bonne qualité portant sur de tels critères sont nécessaires* »¹⁷.

Les sulfamides hypoglycémisants n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur des critères cliniques dans le DT2. Ils augmentent le risque d'hypoglycémie.

L'insulinothérapie

De la même manière, l'insulinothérapie n'a été évaluée sur des critères cliniquement pertinents que dans l'étude UKPDS 33¹⁵. Après dix ans de suivi en moyenne, en comparaison avec des règles hygiéno-diététiques simples, l'insulinothérapie n'a diminué ni la mortalité ni les complications liées au diabète excepté la photocoagulation rétinienne (RR = 0,67 ; IC99 = 0,45-0,99), sans effet sur la baisse d'acuité visuelle. Le risque d'hypoglycémies sous insuline a plus que doublé (1,8 *versus* 0,7 % par an). L'étude ORIGIN¹⁹ a comparé l'insulinothérapie à des soins usuels chez 12 537 patients intolérants au glucose. Il n'y a eu aucune différence entre les deux groupes. Une analyse en sous-groupe suggère un surrisque d'événements cardiovasculaires après six ans de suivi chez les patients sans antécédents cardiovasculaires (RR = 1,17 ; IC95 = 1,00-1,37 ; $p = 0,05$). Certes, les études ORIGIN et UKPDS concernaient des patients intolérants au glucose (ORIGIN) ou diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués (UKPDS) et ces résultats ne peuvent pas être extrapolés sans précaution aux patients ayant un DT2 depuis de nombreuses années. Néanmoins, dans les trois grands essais ACCORD³, VADT⁴ et ADVANCE⁵, qui concernaient des patients diabétiques de type 2 depuis plus de dix ans, l'insuline a été fréquemment utilisée pour atteindre les cibles glycémiques et ces trois études n'ont pas montré d'efficacité sur des critères cliniquement pertinents. Pire, un excès de mortalité a été observé chez les patients du groupe « traitement intensif » de l'étude ACCORD³, dont 77,3 % avaient reçu de l'insuline contre 55,4 % dans le groupe témoin ($p < 0,0001$).

En 2013, il n'y a pas de preuve que l'insuline réduise la mortalité ou d'autres critères cliniquement importants chez les patients diabétiques de type 2. Elle augmente le risque d'hypoglycémie.

En résumé, la démonstration d'efficacité des sulfamides et de l'insuline ne repose que sur la diminution du nombre de photocoagulations rétinienne dans l'étude UKPDS 33¹⁵, critère rajouté en cours d'étude quatre ans après une analyse intermédiaire non concluante et dans une étude ouverte. Le rapport bénéfice/risque des sulfamides et de l'insulinothérapie évalué dans les ECR paraît clairement défavorable pour la prévention des complications macro- et microvasculaires du DT2 étant donné le risque d'hypoglycémies, parfois sévères, et la prise de poids qu'ils entraînent. Cela ne signifie pas que l'insulinothérapie n'ait pas sa place pour la prévention des complications métaboliques (hyperosmolarité, acidocétose) du DT2.

Suivi à dix ans de l'étude UKPDS

Dix ans après la publication princeps, le suivi des patients d'UKPDS a été publié²⁰. Il est rapporté un effet bénéfique dans tous les groupes sur des critères de jugement importants comme la mortalité totale et cardiovasculaire. Ces résultats ont conduit la communauté médicale à parler de « mémoire glycémique », c'est-à-dire que l'effet des traitements antidiabétiques se révèle à long terme et nécessite donc une prescription précoce une fois le diagnostic de DT2 établi. Ces résultats, qui vont certes pour la première fois dans le bon sens, méritent d'être confirmés car ils n'ont pas un niveau de preuve important, voisin de ceux obtenus dans une étude observationnelle. Compte tenu des faiblesses méthodologiques majeures de l'étude UKPDS (biais d'attrition important – 78 % des patients inclus initialement ont été analysés –, absence d'insu, critères de jugement multiples et rajoutés au fil de l'étude, etc.)^{8,16,21}, la prudence est de rigueur.

Les inhibiteurs des alphagluco-sidases

Une méta-analyse Cochrane a évalué en 2006 l'efficacité des inhibiteurs de l'alphagluco-sidase chez les diabétiques de type 2²². Un seul essai clinique randomisé de grande ampleur a été inclus : UKPDS 44²³. Mené en double insu contre placebo chez près de 1 000 patients, celui-ci n'a pas montré de supériorité de l'acarbose après trois ans de suivi. La méta-analyse Cochrane conclut à l'absence de preuve d'efficacité clinique des inhibiteurs de l'alphagluco-sidase. Une méta-analyse²⁴ plus ancienne montre un effet assez spectaculaire de l'acarbose, en particulier sur la réduction du risque d'infarctus du myocarde (HR = 0,36 ; IC95 = 0,16-0,89). Cette méta-analyse reposait sur une recherche bibliographique non exhaustive et une méthodologie imprécise, les critères et les modalités d'inclusion des études n'ayant pas été précisés. Elle regroupait 7 ECR, mais n'incluait pas l'étude UKPDS 44, sans que l'on sache pourquoi. Les résultats sont principalement liés à ceux de l'étude STOP-NIDDM²⁵ qui concernait des patients intolérants au glucose. Elle ne permettait donc pas de conclure à l'efficacité de l'acarbose dans le DT2. Une étude (*Acarbose Cardiovascular Evaluation Trial*²⁶) est en cours et permettra peut-être d'arriver à une conclusion définitive.

En 2013, l'acarbose n'a pas fait la preuve de son efficacité sur des critères cliniques dans le DT2.

Les incrétines

Les inhibiteurs de la DDP4 (I-DPP4)

Avant la parution en septembre 2013 de deux ECR majeurs (SAVOR TIMI 53 pour la saxagliptine et EXAMINE pour l'alogliptine), il existait trois méta-analyses d'ECR qui évaluaient l'efficacité des I-DPP4 *versus* placebo sur des critères cliniques²⁷⁻²⁹. La première²⁷ ne montrait pas de supériorité de ces médicaments sur le risque d'événements cardiovasculaires : (RR = 1,05 ; IC95 = 0,39-2,82 ; p = 0,92). La deuxième²⁸ datant de 2011 montrait une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MH-OR = 0,69 ; IC95 = 0,53-0,90 ; p = 0,006)²⁸.

Les auteurs restaient néanmoins prudents, précisant que : « *Ce résultat doit être interprété avec prudence, car ces événements ne constituaient pas le critère principal d'évaluation, les essais étaient de courte durée, et les caractéristiques des patients pouvaient différer de celles rencontrées dans la pratique quotidienne* »²⁸.

La troisième méta-analyse²⁹ de 2013, réalisée par la même équipe, montrait une réduction de la mortalité totale (MH-OR = 0,60 ; IC95 = 0,41-0,88)²⁹. La prudence légitime dont avaient fait preuve les auteurs deux ans plus tôt n'avait alors plus cours. Les résultats de SAVOR TIMI 53¹ et d'EXAMINE³⁰ vont pourtant réfuter totalement ces méta-analyses de petits essais, preuve que les grands essais cliniques bien conduits restent indispensables pour évaluer l'efficacité des traitements.

SAVOR-TIMI 53 évaluait l'effet de la saxagliptine *versus* placebo chez 16 492 patients diabétiques de type 2 depuis dix ans en moyenne (HbA1c initiale = 8 %) et à haut risque cardiovasculaire¹. Cette étude évaluait à la fois la non-infériorité de la saxagliptine *versus* placebo, comme l'exige la FDA, mais également la supériorité. Après deux ans de suivi, il n'existe aucune preuve d'efficacité clinique de la saxagliptine. En revanche, la saxagliptine a augmenté les risques d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et d'hypoglycémies de 27 % et 14 % respectivement. Certes, il s'agissait de critères secondaires mais, étant donné l'absence de preuve d'efficacité sur les autres critères cliniques, le rapport bénéfice/risque de la saxagliptine est donc clairement défavorable à ce jour. La saxagliptine améliorait la microalbuminurie, mais sans effet sur l'évolution de la fonction rénale. Enfin, les résultats concernant la rétinopathie ou la neuropathie n'ont pas été présentés.

EXAMINE évaluait quant à elle l'alogliptine *versus* placebo chez 5 380 patients diabétiques de type 2





depuis sept ans en moyenne (HbA1c initiale = 8 %) moins de quatre-vingt-dix jours après un syndrome coronarien aigu³⁰.

Après dix-huit mois de suivi en moyenne, cette étude n'a pas montré d'efficacité clinique de l'alogliptine sur le critère de jugement principal ni sur aucun autre critère. Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la néphropathie. Les résultats sur les critères « hospitalisations pour insuffisance cardiaque » et sur les critères microvasculaires, « rétinopathie » ou « neuropathie », n'ont pas été rapportés. Les hypoglycémies ne sont pas plus fréquentes dans le groupe traité par alogliptine.

En conclusion, ces deux essais majeurs réfutent pour le moment l'efficacité clinique de l-DPP4. La méta-analyse des deux essais regroupant 21 872 patients ne montre pas non plus d'efficacité sur les critères majeurs.

Dans l'état actuel des connaissances, le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de la DPP4 (glip-tines) est défavorable et leur utilisation doit être déconseillée.

Les analogues du GLP-1

Une seule méta-analyse a rapporté l'effet des analogues du GLP-1 sur des critères cliniques³¹. Elle n'a montré d'effet positif ou négatif sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni pour l'exénatide (MH-OR = 0,85 ; IC95 = 0,50-1,45 ; p = 0,55) ni pour le liraglutide (MH-OR = 0,69 ; IC95 = 0,40-

1,22 ; p = 0,20). Les essais inclus étaient de courte durée : moins de vingt-six semaines pour la plupart. Aucune conclusion sur l'efficacité clinique des analogues du GLP-1 ne peut donc être portée à ce jour. Cependant, étant donné le possible sur-risque de pancréatite aiguë³², voire de cancer du pancréas³³, le rapport bénéfice/risque des analogues du GLP-1 est pour le moment défavorable en l'absence d'étude de bonne qualité méthodologique.

Dans l'état actuel des connaissances, le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs des analogues du GLP-1 est défavorable et leur utilisation doit être déconseillée.

En conclusion

En 2013, le niveau de preuve de l'efficacité clinique des antidiabétiques oraux et de l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 est très faible. Si on accepte le fait que l'évaluation des médicaments doit se faire par les essais cliniques randomisés en double insu sur des critères cliniquement pertinents, leur efficacité n'est pas démontrée. Elle est à l'heure actuelle hypothétique et ne repose que sur des extrapolations à partir de données physiopathologiques et observationnelles. Actuellement, ces médicaments obtiennent une autorisation de mise sur le marché uniquement sur le fait qu'ils diminuent l'HbA1c alors même que, de façon non encore expliquée, ce paramètre biologique ne semble pas être un bon critère de substitution. Cette situation contraste avec d'autres domaines thérapeutiques dans lesquels de grands essais cliniques randomisés ont démontré l'efficacité des médicaments sur des critères de morbidité.

Résumé

Contexte. De grands essais cliniques et des méta-analyses récentes ont jeté un doute sur l'efficacité clinique des médicaments antidiabétiques dans le diabète de type 2. Cet article fait le point sur les données actuellement disponibles et propose des conclusions pour la pratique.

Méthode. Revue narrative de la littérature.

Résultats. Ni les antidiabétiques oraux actuellement disponibles ni l'insuline n'ont fait la preuve de leur efficacité sur des critères de morbidité dans le diabète de type 2. Seule l'efficacité sur la réduction de l'hémoglobine glyquée a été prise en compte pour les recommander. L'insuline et les sulfamides hypoglycémisants ont augmenté le risque d'hypoglycémie. L'association metformine-sulfamides était potentiellement dangereuse.

Conclusion. En 2013, le niveau de preuve de l'efficacité clinique des antidiabétiques oraux et de l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 reste hypothétique, et ne repose que sur des extrapolations à partir de données physiopathologiques.

Références

- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, et al, the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;3:1317-26.
- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
- The ACCORD study group. 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. for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Boussageon R. Letter on the article «Number of deaths attributable to benfluorex». *Presse Med* 2011;40:784-5.
- UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Kooy A, De Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of Metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of Metformin Efficacy in the treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS Med* 2012; 9:e1001204.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221-8.
- Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipezide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- UGDP. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975;S1:65-184.
- 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.
- Ewart RM. The case against aggressive treatment of type 2 diabetes : critique of the UK prospective diabetes study. *BMJ* 2001;323:854-8.
- Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009008.
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
- 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.
- McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000;320:1720-3.
- Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003639.
- Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22:960-4.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00829660>.
- Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33.
- Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;S3:57-64.
- Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, et al, the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011;215764.
- Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:534-9.
- Gier B, Butler PC. Glucagonlike Peptide 1-based drugs and pancreatitis: clarity at last, but what about pancreatic cancer? *JAMA Intern Med* 2013;173:539-41.