

Analyse critique de l'essai clinique ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) évaluant l'impact de la diminution intensive des glycémies chez les personnes ayant un diabète de type 2

Marie-France Beauchesne

Titre : Analyse critique de l'essai clinique ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) évaluant l'impact de la diminution intensive des glycémies chez les personnes ayant un diabète de type 2. (*Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. New Engl J Med 2008;358:2545-59*).

Auteurs : The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Les auteurs de l'article sont principalement des médecins affiliés à des établissements de santé universitaires ainsi que des chercheurs de milieux universitaires œuvrant en Amérique du Nord (Canada et États-Unis).

Commanditaires : Cette étude a été subventionnée par le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) et d'autres filiales du National Institutes of Health (NIH), par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) ainsi que par les General Clinical Research Centers (GCRC). La médication et le matériel ont été fournis par plusieurs compagnies pharmaceutiques, soit Abbott Laboratories, Amylin Pharmaceutical, AstraZeneca, Bayer HealthCare, Closer Healthcare, GlaxoSmithKline, King Pharmaceuticals, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Omron Healthcare, Sanofi-Aventis, et Schering-Plough.

Cadre de l'étude : Le diabète de type 2 est une maladie associée à de nombreuses complications chroniques, telles que la néphropathie et la maladie coronarienne¹. L'hyperglycémie prolongée accroît le risque de développer ces complications chroniques¹. Le contrôle étroit de la glycémie diminue le risque de complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), tel que l'a démontré l'étude prospective UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) où l'hémoglobine glyquée (A1c) moyenne dans le groupe de traitement intensif était de 7 % par rapport à 7,9 % dans le groupe conventionnel^{2,3}. L'effet du contrôle glycémique intensif sur le risque de complications cardiovasculaires et sur le taux de mortalité est moins bien établi. Par exemple, l'étude UKPDS n'a pas permis de démontrer une diminution significative de ces risques, sauf pour les patients obèses traités avec la metformine^{2,3}. Ainsi, les auteurs de l'étude ACCORD cherchaient à évaluer les effets sur le taux d'événements cardiovasculaires de la réduction de l'A1c sous la valeur de 6 % comparativement à une réduction cible de 7,0 % à 7,9 %, chez les personnes diabétiques de type 2 d'âge moyen ou élevé, présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (MCV) ou ayant une MCV déclarée. L'étude a été interrompue 17 mois avant la fin prévue en raison du taux de mortalité plus élevé dans le groupe de traitement intensif.

Protocole : Essai clinique prospectif, multicentrique (77 centres aux États-Unis et au Canada), à répartition aléatoire avec groupes parallèles. La durée moyenne du suivi était de 3,5 ans alors que la durée prévue était d'environ 5,6 ans. Le calcul de la taille des échantillons était basé sur une puissance de 89 % afin que l'on puisse déceler une diminution de 15 % du taux pour l'issue, et ce, en présumant une valeur alpha bilatérale de 0,05, un taux de 2,9 % par an pour le critère primaire dans le groupe usuel et une durée moyenne de suivi d'environ 5,6 années.

Patients : Inclusion de personnes diabétiques de type 2, dont l'A1c a une valeur de 7,5 % ou plus, âgées entre 40-79 ans et souffrant d'une MCV, ou âgées entre 55-79 ans et qui présentent des risques de MCV (présence d'athérosclérose, d'albuminurie, d'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'au moins deux des facteurs de risque suivants : dyslipidémie, hypertension, tabagisme actif, obésité). Étaient exclues les personnes qui présentaient des hypoglycémies fréquentes ou graves et récentes, qui refusaient d'effectuer l'auto-surveillance des glycémies capillaires, qui refusaient de s'injecter de l'insuline, qui avaient un indice de masse corporelle (IMC) de plus de 45 kg/m², qui avaient une créatinine sérique de plus de 133 umol/l, ou une maladie grave. Au total 10 251 sujets ont été inclus.

Interventions : Les sujets étaient répartis au hasard soit dans le groupe de traitement intensif (cible A1c < 6 %) soit dans le groupe de traitement usuel (cible A1c de 7,0 % à 7,9 %). De plus, un sous-groupe de sujets (N = 4733) ont été répartis au hasard dans un groupe de traitement intensif de la tension artérielle (cible TA systolique < 120 mmHg) ou dans un groupe de traitement usuel (cible TA systolique < 140 mmHg). En outre, 5518 sujets ont été désignés aléatoirement pour recevoir du fénofibrate ou un placebo en plus du contrôle des LDL à l'aide de la simvastatine. Les résultats de ces deux derniers volets de l'étude ne sont pas encore disponibles. Tous les sujets inclus dans l'étude ont reçu du matériel écrit ainsi que des conseils sur les comportements à

Marie-France Beauchesne, Pharm.D., est professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

adopter pour les soins du diabète. De plus, ils ont reçu les médicaments et le matériel nécessaires pour le suivi des glycémies capillaires. Les ajustements thérapeutiques (modifications de posologies et ajout de médicaments antidiabétiques) ont été effectués à la discrétion des investigateurs en fonction du groupe de traitement auquel le sujet était assigné. Les sujets du groupe de traitement intensif avaient des visites de suivi tous les mois pendant les quatre premiers mois de l'étude, tous les deux mois ensuite, puis au moins un suivi téléphonique, et ce, dans le but de diminuer rapidement et en toute sécurité l'A1c sous la valeur de 6 %. Les sujets du groupe de traitement usuel avaient des visites de suivi tous les quatre mois.

Points évalués : L'issue primaire de cet essai clinique visait à évaluer la première apparition d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal, d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ou d'un décès causé par un événement cardiovasculaire (IM, insuffisance cardiaque, arythmie, intervention cardiovasculaire invasive, cause cardiovasculaire après une chirurgie autre que cardiaque, AVC, décès inattendu, dont la cause suspectée est une MCV ischémique qui survient dans les 24 heures après l'apparition des symptômes ou décès à la suite d'une maladie vasculaire). Le critère secondaire rapporté dans cet article était le décès toutes causes confondues. D'autres critères d'évaluation secondaires, comme l'apparition de maladies microvasculaires seront rapportés dans le cadre d'un autre article. Un comité central, qui ne connaissait pas la distribution des sujets inclus dans l'étude a révisé les résultats principaux. De plus, les résultats pour les valeurs d'A1c ont été obtenus d'un laboratoire centralisé, qui ne connaissait pas le groupe auquel les sujets étaient assignés. Un groupe indépendant évaluait les résultats intermédiaires tous les six mois environ.

Résultats : L'étude a été interrompue en février 2008 sur recommandation du groupe indépendant, car les risques associés au traitement intensif dépassaient les bienfaits potentiels. Au total, 10251 sujets ayant une moyenne d'âge de $62,2 \pm 6,8$ ans, et une A1c médiane de 8,1 % (7,6 à 8,9 %) ont été inclus dans l'étude. Environ 38 % étaient des femmes, la durée médiane du diabète était de 10 ans, 35 % avaient eu un événement cardiovasculaire, environ 14 % étaient fumeurs, l'IMC moyen était de $32,2 \text{ kg/m}^2$, la TA de 136/75 mmHg environ, et près de 35 % des sujets prenaient de l'insuline au départ (voir tableau I). Les sujets ont été recrutés en deux phases, une première s'échelonnant de janvier à juin 2001 ($n = 1174$) et une deuxième entre février 2003 et octobre 2005 ($n = 9077$). L'ensemble des caractéristiques de base des sujets était similaire au début de l'étude. Les valeurs d'A1c ont rapidement chuté durant les quatre premiers mois de l'étude, jusqu'à 6,7 % (6,2 à 7,2 %) dans le groupe intensif et jusqu'à 7,5 % (7,0 à 8,2 %) dans le groupe usuel. Des valeurs médianes de 6,4 % (entre 6,1 à 7,0 %) et 7,5 % (7,0 à 8,1 %) ont été obtenues après un an dans les groupes de traitement intensif et usuel, respectivement,

et maintenues pendant la période de suivi d'une durée médiane de 3,4 ans. Les sujets du groupe de traitement intensif ont reçu plus de médicaments de diverses classes pharmacologiques et ont nécessité plus d'ajustements de la thérapie que le groupe usuel. Le nombre moyen de changements se montait à 4,4 fois par an dans le groupe intensif comparativement à 2,0 fois par an dans le groupe usuel. Il est à noter que 10 % environ des sujets du groupe traitement intensif ont reçu 4 ou 5 agents antidiabétiques de différentes classes pharmacologiques combinés ou non avec l'insuline, comparativement à 1-2 % pour le groupe usuel.

Les sujets du groupe intensif ont eu plus d'épisodes d'hypoglycémie (taux d'hypoglycémie nécessitant une assistance médicale de 10,5 % dans le groupe intensif vs 3,5 % dans le groupe usuel; $p < 0,001$), de gain de poids (3,5 kg en moyenne vs 0,4 kg) et de rétention liquidienne que les sujets du groupe usuel. Les interventions visant à réduire le risque de MCV étaient similaires dans les deux groupes ainsi que l'amélioration des paramètres autres que la glycémie associés au risque cardiovasculaire (ex : TA, lipides). Toutefois, une proportion moindre de sujets dans le groupe intensif recevait un IECA comparativement au groupe usuel (69,7 % vs 71,9 %; $p = 0,02$), et la tension artérielle était légèrement inférieure dans le groupe intensif (126/66,9 mmHg) par rapport au groupe usuel (127,4/67,7 mmHg).

Une augmentation significative de 22 % des risques de décès toutes causes confondues (5,0 % groupe intensif vs 4,0 % groupe usuel; risque relatif exprimé en *hazard ratio* (HR) de 1,22, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,01 à 1,46; $p = 0,04$), accompagnée d'une diminution non significative du risque en ce qui concerne le critère primaire composé (6,9 % groupe intensif vs 7,2 % groupe usuel; HR de 0,9, IC 95 % : 0,78 à 1,04; $p = 0,16$) a été observée dans le groupe intensif comparativement au groupe usuel. Dans le groupe intensif, le risque d'IM non fatal était moindre comparativement au groupe usuel (3,6 % vs 4,6 %; HR de 0,76; IC 95 % : 0,62 à 0,92; $p = 0,004$) et le taux de décès d'origine cardiovasculaire plus élevé (2,6 % vs 1,8 %; HR : 1,35; IC 95 % : 1,04 à 1,76; $p = 0,02$). Les taux d'AVC non fatal étaient similaires (1,3 % vs 1,2 %; HR de 1,06; IC 95 % : 0,75 à 1,50; $p = 0,74$).

L'analyse des résultats du critère primaire démontre que les sujets n'ayant pas eu d'événements cardiovasculaires avant la répartition aléatoire ou une A1c de 8,0 % ou moins au début de l'étude ont eu moins d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals lorsqu'ils ont été assignés au groupe de traitement intensif comparativement au groupe de traitement usuel. D'autres analyses préliminaires n'ont pas démontré d'association entre les épisodes graves d'hypoglycémie, l'utilisation de certains médicaments, le changement de poids ou d'autres facteurs et le risque accru de décès.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI. Les patients ont été assignés de façon aléatoire dans le groupe de traitement intensif ou usuel.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	OUI. L'analyse tient compte de tous les patients ayant participé à l'étude.
Le suivi des patients a-t-il été mené à son terme?	L'étude a été interrompue prématurément en raison d'un risque accru de décès toutes causes confondues dans le groupe de traitement intensif, ce qui pourrait gonfler l'effet observé. Les sujets reçoivent à présent le traitement usuel pour le contrôle glycémique, et l'étude se poursuit quant au traitement de la tension artérielle et des lipides.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les analyses ont été effectuées en intention de traiter.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	NON. Les traitements n'ont pas été ajustés à l'insu des investigateurs. Toutefois, un comité central indépendant a analysé les résultats.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques de base des sujets inclus étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	NON. Les groupes n'ont pas été traités de manière égale. En effet, les sujets inclus dans le groupe de traitement intensif ont bénéficié d'un suivi beaucoup plus étroit (visites de suivi plus fréquentes), ce qui faisait partie intégrante du traitement intensif dans le cadre de l'étude.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	La différence absolue du risque de décès toutes causes confondues est de 1 %. Ainsi, pour chaque centaine (100) de patients diabétiques à risque élevé de MCV recevant un traitement intensif (contrôle glycémique avec A1c cible médiane de 6,4 %) pendant 3,5 ans, comparativement au traitement usuel (A1c médiane 7,5 %), on a constaté un décès de plus. <i>Le NNT rapporté par les auteurs est de 95, car il a été calculé à partir des résultats comportant plusieurs décimales.</i>
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Pour le décès toutes causes confondues, un HR de 1,22 avec un IC 95 % de 1,01 à 1,46 a été obtenu. L'intervalle de confiance est assez étroit, ce qui indique que l'effet obtenu est relativement précis.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI. Ces résultats peuvent être appliqués à nos patients diabétiques de type 2 âgés de 60 ans environ, qui ont un diabète depuis une dizaine d'années, qui courent un risque élevé de MCV et qui ont une A1c de base avoisinant 8,5 %. Par contre, certains patients ont reçu des combinaisons de traitements qui ne sont généralement pas prescrites au Canada.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?	OUI. Les résultats cliniques ont tous été pris en considération. Malgré une diminution significative du risque d'IM non fatal, les risques de décès toutes causes confondues et de décès par MCV sont plus élevés. Ainsi, les risques surpassent les bienfaits observés.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	NON. Cette étude démontre un risque accru cliniquement significatif de décès toutes causes confondues associé à la réduction rapide (quelques mois) de l'A1c de 8,1 % à une valeur médiane de 6,4 % chez les personnes diabétiques de type 2 ayant des antécédents de MCV ou présentant un risque élevé de MCV.

Discussion

Les résultats de cet essai clinique indiquent que les sujets âgés de 62 ans environ, ayant un diabète de type 2 depuis près de 10 ans, présentant un risque élevé de MCV et pour qui une A1c est réduite de 8,1 % à 6,4 % environ en l'espace de quatre mois pendant 3,5 ans courent un risque accru de décès toutes causes confondues comparativement à ceux qui ont eu une diminution de l'A1c à une valeur médiane de 7,5 %. Malgré une diminution non si-

gnificative de l'issue primaire composée et une diminution significative du risque d'IM non fatal, le risque de décès par MCV était plus élevé dans le groupe de traitement intensif. L'étude UKPDS n'a pas démontré de diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires et de décès lors du traitement intensif des glycémies à l'aide des sulfonylurées et de l'insuline². Plus récemment, une étude de suivi, 10 ans après la fin de l'étude UKPDS, mentionne une diminution du risque d'IM et de

décès pour les sujets qui avaient été assignés initialement au traitement intensif de la glycémie⁴. Ceci laisse supposer que les bienfaits du contrôle étroit de la glycémie sur les événements cardiovasculaires et la mortalité pourraient être apparents après plusieurs années seulement, si le traitement intensif est instauré tôt après le diagnostic du diabète, et pour les personnes présentant un risque moindre de MCV. L'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*), qui visait

à évaluer les effets de la diminution de l'A1c à 6,5 % ou moins par rapport à la cible usuelle (basée sur les pratiques locales) sur les complications cardiovasculaires n'a pas démontré de diminution significative du risque de MCV et de décès (suivi médian de 5 ans)⁵. Au total, 11 140 sujets ayant un diabète de type 2 depuis environ 8 ans, âgés de 66 ans en moyenne, qui avaient des antécédents de maladie micro- ou macrovasculaires ou des facteurs de risque de MCV et une A1c de base de 7,2 %, ont été assignés au groupe intensif, qui recevait du gliclazide

Tableau I : Principaux résultats de l'essai clinique ACCORD

Variable	Groupe intensif (N=5 128)	Groupe usuel (N=5 123)	Valeur de p
Âge moyen au départ (ans)	62,2 ± 6,8	62,2 ± 6,8	
Durée moyenne du diabète au départ (années)	10	10	
Antécédents d'événements CV au départ (%)	35,6	34,8	
A1c (%) moyenne au départ	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,1	
Médication antidiabétique prescrite pendant l'étude (%)			
Metformine	94,7	86,9	
Sécrétagogue	86,6	73,8	
Thiazolidinédione	91,7	58,3	
Inhibiteur alpha-glucosidase	23,2	5,1	
Incrétine	17,8	4,9	
Insuline	77,3	55,4	
3 classes de médicaments (sans insuline)	59,1	32,8	
4 ou 5 classes de médicaments (sans insuline)	10,5	2,1	
3 classes de médicaments (avec insuline)	52	16,3	
4 ou 5 classes de médicaments (avec insuline)	10,3	1,2	
Hypoglycémie nécessitant aide médicale (%), après la répartition au hasard	10,5	3,5	P<0,001
Prise de poids de plus de 10 kg vs base (%)	27,8	14,1	P<0,001
Utilisation d'une médication autre qu'un antidiabétique après l'aléation (%),			
IECA	69,7	71,9	P=0,02
ASA	75,5	75,5	P=0,98
Bêta-bloqueur	47,5	48,6	P=0,27
Statine	88,0	87,6	P=0,54
Variable	Groupe intensif (N=5 128)	Groupe usuel (N=5 123)	HR et IC 95 %
Critère primaire (%) (IM, AVC, décès cause CV)	6,9	7,2	HR : 0,90 IC 95 % : 0,78 à 1,04
Décès toutes causes (%)	5,0	4,0	HR : 1,22 IC 95 % : 1,01 à 1,46
Décès MCV (%)	2,6	1,8	HR : 1,35 IC 95 % : 1,04 à 1,76
Variable	Groupe intensif (N=5128)	Groupe usuel (N=5123)	Valeur de p
IM non fatal	3,6	4,6	HR : 0,76 IC 95 % : 0,62 à 0,92

HR : risque relatif exprimé en hazard ratio; IC 95 % : intervalle de confiance à 95%; IECA: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ASA: acetylsalicylique acide

en plus des autres traitements employés dans l'étude ACCORD (A1c moyenne de 6,5 % au suivi), ou au groupe de contrôle, qui recevait une sulfonurée différente (A1c moyenne de 7,3 %). Certaines caractéristiques de l'étude ADVANCE varient de celles de l'étude ACCORD, notamment l'A1c moyenne à la base, la durée du diabète, l'âge moyen des sujets et les traitements concomitants (ex : 35 % des patients sous insuline et 90 % sous rosiglitazone à la base dans ACCORD vs 1,5 % et 20 % dans ADVANCE). L'étude VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), ayant inclus un plus petit nombre de sujets (n = 1 791), n'a pas non plus démontré de diminution significative des événements cardiovasculaires ou de différence quant aux décès toutes causes confondues de personnes ayant un diabète de type 2 depuis 11,5 années environ, d'âge moyen de 60,4 ans, suivies pendant 5,6 années et réparties aléatoirement dans le groupe intensif (A1c médiane de 6,9 %) vs contrôle (8,4 %)⁶. Finalement, les résultats de l'étude ACCORD ont fait ressurgir la controverse engendrée par la publication des résultats de l'étude UGDP (*The University Group Diabetes Program*), qui avait démontré un risque accru de décès par MCV dans le groupe « tolbutamide » et « phenformine » par rapport aux groupes « placebo » et « insuline », mais la phenformine n'est plus utilisée et le tolbutamide rarement employé dans le traitement du diabète de type 2⁷-⁹.

Les raisons qui pourraient expliquer les augmentations du risque de décès toutes causes confondues et par MCV dans l'étude ACCORD n'ont pas été élucidées. Est-ce que le risque accru de décès serait lié à la rapidité avec laquelle l'A1c a été réduite? À l'ampleur de la réduction? À l'incidence accrue d'épisodes d'hypoglycémie grave? À la prise de poids? Aux agents et à l'association d'agents employés pour le contrôle glycémique? Les causes sont probablement multiples et associées aux caractéristiques de base des sujets inclus dans cette étude. Cette étude comporte certaines limites, notamment le fait que les traitements ont été ajustés à la discrétion des investigateurs, qui savaient à quel groupe de traitement les sujets étaient assignés, et ce, sans avoir à suivre un protocole de traitement défini au préalable. Le suivi des sujets était beaucoup plus étroit dans le groupe de traitement intensif, et malgré cela, le taux de décès a été supérieur à celui du groupe de traitement usuel. Les différences de taux de mortalité sont apparues un à deux ans après le début de la répartition aléatoire. Les forces de cette étude sont l'aléation d'un grand nombre de sujets, un faible taux de perte au suivi et l'analyse des résultats par un comité indépendant. À la suite de la publication des résultats, l'ADA (American Diabetes Association), ainsi que l'AHA (American Heart Association) et l'Association canadienne pour le diabète suggèrent toujours une cible glycémique de moins de 7 % pour l'A1c, particulièrement en raison des bienfaits associés en termes de réduction du risque de complications microvasculaires¹⁰⁻¹². Les lignes directrices canadiennes précisent toutefois qu'une A1c

cible ≤ 6,5 % peut être prise en considération pour certaines personnes ayant un diabète de type 2 chez qui on doit diminuer le risque de néphropathie, mais que ceci doit être balancé avec le risque d'hypoglycémie et le risque accru de décès chez les patients exposés à un risque élevé de MCV¹². Il est important de souligner que les études ACCORD, ADVANCE et VADT ont démontré des avantages potentiels quant à la réduction du risque de MCV avec le contrôle glycémique intensif pour les sujets ayant une durée moindre de diabète de type 2, une A1c plus basse à l'aléation et n'ayant pas de MCV à l'aléation. Ainsi, la cible glycémique doit être individualisée en fonction des caractéristiques de base des personnes ayant un diabète de type 2^{10,11}. Finalement, des analyses subséquentes de l'étude ACCORD seront réalisées pour l'esquisse de pistes d'explications des résultats observés.

Pour toute correspondance :

Marie-France Beauchesne
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Département de pharmacie
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec) H4A 1C5
Téléphone : 514 338-2222, poste 2666
Télécopieur : 514 338-3200
Courriel : marie-france.beauchesne@umontreal.ca

Références

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association. 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl. 1):S1-S201.
2. 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.
3. 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.
4. Holman RR, Pau SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10 year follow-up on intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
5. 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.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
7. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II: mortality results. *Diabetes* 1970;19:S789-S830.
8. Knatterud GL, Meinert CL, Klimt CR, Osborne RK, Martin DB. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. IV: a preliminary report on phenformin results. *JAMA* 1971;217:777-84.
9. Havard S. The ACCORD trial and Control of blood glucose level in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2009;169 :150-4.
10. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow R, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Circulation* 2009;119:351-7.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009;17:1514-22.
12. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Executive Summary, February 2009. Accessible sur: www.diabetes.ca/files/for-professionals/CPGExecSummaryEssentials.pdf. (site visité le 2 avril 2009).