

Existe-t-il une «mémoire thérapeutique» en prévention cardiovasculaire ?

A. J. Scheen

Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques CHU Sart Tilman B-4000 Liège 1

Résumé

La prévention du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (CV) est un objectif majeur de santé publique. La Finnish Prevention Study a montré que la prévention du diabète observée après une période d'intervention hygiéno-diététique intensive de quatre années est confortée trois ans plus tard, sans prolongation de l'intervention active. Le suivi de quelques grands essais cliniques contrôlés suggère qu'un effet rémanent de prévention des maladies CV pourrait aussi exister avec diverses interventions pharmacologiques : un ACE inhibiteur (HOPE), une statine (4S), un fibraté (Helsinki Heart Study) ou encore une insulinothérapie intensive chez le patient diabétique de type 1 (DCCT-EDIC). Ces résultats intrigants plaident pour l'existence d'une certaine «mémoire» à long terme des interventions thérapeutiques en prévention CV.

Introduction

Les maladies cardiovasculaires, en particulier coronariennes et cérébrovasculaires, représentent toujours la première cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés. Pourtant, les statistiques révèlent une diminution progressive de la prévalence et de l'incidence des accidents cardiovasculaires au cours des deux à trois dernières décennies, en particulier lorsqu'on ajuste pour l'âge de survenue de ces accidents.¹ Cette évolution favorable, particulièrement bien démontrée aux Etats-Unis, résulte sans doute d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque classiques que sont le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie.² Pourtant, de nouveaux facteurs de risque sont en train d'émerger, liés à la progression galopante de l'obésité, avec une nette augmentation de diabète de type 2 et de syndrome métabolique.³ Cette évolution pourrait conduire à une recrudescence de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans les prochaines décennies.⁴

Il est donc très important de continuer à développer et à optimiser des stratégies de prévention des maladies cardiovasculaires, mais aussi de la survenue d'un diabète de type 2 dont on connaît l'impact majeur tant sur les maladies coronariennes que cérébrovasculaires.⁵ Bien entendu, les mesures hygiéno-diététiques jouent un rôle essentiel dans cette dynamique. C'est certainement le cas dans une approche préventive à l'échelle d'une population, mais aussi à l'échelle individuelle chez les personnes plus à risque. Hélas, ces mesures sont cependant souvent imparfaitement suivies ou s'avèrent insuffisantes, imposant alors le recours à des médicaments qui se sont révélés efficaces dans des études contrôlées répondant aux critères de la médecine factuelle. L'efficacité de ces médicaments y est classiquement évaluée au terme de l'essai thérapeutique,⁶ mais diverses études récentes suggèrent qu'il pourrait persister un effet bénéfique résiduel à distance de l'intervention. Ainsi, on pourrait parler, en quelque sorte, d'une certaine «mémoire thérapeutique». C'est cet aspect original de la problématique que nous développerons dans le présent article.

Effets à long terme d'une approche hygiéno-diététique

La base de la prévention et de la prise en charge des maladies cardio-métaboliques est l'adoption d'un style de vie plus sain, avec une alimentation équilibrée (régime de type méditerranéen), une activité physique régulière et, le cas échéant, l'arrêt du tabagisme. L'immense avantage de cette stratégie réside dans le fait que, contrairement à la prise d'un médicament, elle ne cible pas un seul facteur de risque et, de plus, que ses effets ne s'arrêtent sans doute pas du jour au lendemain. On peut, en effet, espérer que les bonnes habitudes, une fois acquises, vont se perpétuer, devant amener un bénéfice soutenu au long cours. Ce fait vient d'être confirmé, dans une étude récente, analysant les effets à terme d'une modification du style de vie sur l'incidence du diabète de type 2 lors d'un suivi prospectif de la Finnish Diabetes Prevention Study.^{7,8} Dans sa version originale, cette étude a montré une réduction de l'incidence de diabète de type 2 de 58% après une période médiane de quatre années d'intervention hygiéno-diététique intensive par rapport à un groupe témoin sans intervention intensive.⁷ L'effet était d'autant plus marqué que les personnes avaient correctement respecté les consignes données : perte de poids d'au moins 5%, ingesta lipidiques 1/3 des apports énergétiques, consommation de graisses saturées 110%, apport en fibres 15 g/1000 kcal, exercice physique 4 heures par semaine. Fait très intéressant, cet effet favorable s'est maintenu à distance de l'intervention, avec une réduction significative de 36% du risque relatif de diabète de type 2 durant les trois années de suivi ultérieur.⁹ Ainsi donc, cette étude démontre toute l'importance des mesures hygiéno-diététiques et leur impact positif au long cours.

Peut-on espérer pareil effet d'une stratégie pharmacologique ? Cela ne semble pas évident si l'on en juge par les résultats d'une sous-analyse de la grande étude américaine DPP (Diabetes Prevention Program) montrant que, durant les trois années suivant l'interruption de la troglitazone (un insulinosensibilisateur de la famille des thiazolidinédiones), l'incidence de diabète est sensiblement la même que celle observée dans le groupe placebo, alors que pendant le traitement médicamenteux proprement dit, une importante réduction de l'incidence de près de 75% avait été observée avec la troglitazone par rapport au placebo.¹⁰ Cette observation plaide donc en faveur d'un effet protecteur éphémère du traitement pharmacologique, qui disparaîtrait rapidement une fois la prise du médicament arrêtée. Dans l'étude DREAM,¹¹ une diminution de l'incidence de diabète de type 2 d'environ 60% a été observée après trois années de traitement par rosiglitazone par rapport au groupe placebo. Cependant, cet effet tend à s'estomper dès après 2-3 mois de sevrage du médicament de telle sorte que les résultats après une à deux années d'interruption sont attendus avec intérêt.⁹

Effets à long terme de quelques interventions pharmacologiques

Néanmoins, quelques observations intrigantes ont été rapportées récemment dans le domaine de la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète sucré et de ses complications et ce, avec différentes approches pharmacologiques. Nous allons détailler quelque peu les résultats illustratifs de quelques grandes études importantes supportant ce concept que nous appellerons «mémoire thérapeutique» (tableau 1).

Tableau 1 Exemples de réduction du risque relatif (RRR) de complications cardiovasculaires (CV) persistant après plusieurs années de suivi d'un essai clinique contrôlé (RCT) testant diverses interventions pharmacologiques

Traitement	Molécules	Études (références)	Durée RCT années	Follow-up après RCT années	RRR fin follow-up complications CV
IEC	Ramipril	HOPE/HOPE-TOO ¹⁵	4,5	2,6	-19% (infarctus myocarde) -26% (revascularisation)
Statine (*)	Simvastatine	4S ¹⁸ 17	5,4	7,4 10,4	-38% (mortalité coronarienne) -24% (mortalité coronarienne)
Fibrate	Gemfibrozil	HHS ²⁴ 24	5,0	3,5 8,5	-32% (mortalité coronarienne) -23% (mortalité coronarienne)
Insuline intensive	Insuline	DCCT/EDIC ²⁷	6,5	11,0	-42% (tous les événements CV) -57% (composite **)

Les RRR sont calculées, à la fin du suivi, par rapport à l'incidence observée chez les patients initialement randomisés dans le groupe placebo. Le critère de jugement CV pris en considération varie selon les études.

(*) semblable rémanence de l'effet protecteur aurait également été observé après l'étude WOSCOPS²⁰ avec la pravastatine, mais ces résultats ne sont pas encore publiés.

(**) combinant infarctus du myocarde non mortels, accidents vasculaires cérébraux et mortalité cardiovasculaire.

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'inhibition du système rénine-angiotensine occupe une place de choix dans le traitement des maladies cardiovasculaires.¹² Diverses études ont également suggéré que cette approche pouvait réduire l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 chez des patients à risque, hypertendus, coronariens ou décompensés cardiaques.¹³ La célèbre étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) a montré une réduction significative de l'incidence de complications cardiovasculaires (-22% de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus ou d'AVC) et de nouveaux cas de diabète de type 2 (-34%) chez des sujets à haut risque sur le plan cardiovasculaire grâce à un traitement par ramipril 10 mg par jour.¹⁴

L'étude HOPE-TOO,¹⁵ suivi de cette étude HOPE de prévention cardiovasculaire avec le ramipril, a montré que la protection procurée par l'IEC pendant la période de quatre années et demie de prise active du traitement en double aveugle versus placebo, en termes de réduction des infarctus du myocarde, des procédures de revascularisation ou des nouveaux cas de diabète, se prolongeait durant une période de 2,6 années de suivi. Cette différence continuait à s'observer dans le suivi (avec une réduction significative de 19% des infarctus myocardiques, de 16% des revascularisations et de 34% des nouveaux cas de diabète). Pourtant, durant cette dernière période, l'utilisation d'un IEC était devenue similaire dans les deux groupes de patients. Ce bénéfice soutenu fut observé indépendamment du profil de risque initial ou des traitements ancillaires des personnes étudiées.

Statine

Les statines ont fait la preuve, dans de nombreux essais cliniques contrôlés de prévention secondaire et primaire, de leur capacité à réduire significativement l'incidence des événements cardiovasculaires, qu'ils soient coronariens ou cérébro-vasculaires.¹⁶ Au vu du niveau de preuve élevé reconnu par la médecine factuelle, les statines représentent dorénavant un pilier dans la prévention cardiovasculaire de tout patient considéré comme à haut risque.

L'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) a été l'étude princeps dans ce domaine. Il s'agissait d'une étude contrôlée en double aveugle de 5,4 années, comparant la simvastatine avec un placebo.¹⁷ Elle a démontré, pour la première fois, une réduction de la mortalité coronarienne (-42%) et de la mortalité totale (-30%) avec une statine chez des patients hypercholestérolémiques coronariens avérés. Un suivi a été opéré après l'arrêt de l'étude proprement dite et des résultats ont été rapportés 7,4 années¹⁸ et 10,4 années¹⁹ après l'inclusion dans l'essai. Les différences en termes de réduction de la mortalité totale (-30% ; p 10,0001), de la mortalité cardiovasculaire (-36% ; p 10,0001) ou de la mortalité coronarienne (-43% ; p 10,001) observées après cinq ans (fin de l'étude randomisée) restent significatives au bout de dix années de suivi (respectivement : -15% ; p = 0,016 ; -17% ; p = 0,023 ; et -24% ; p = 0,002). Ici, néanmoins, les différences observées après dix ans s'expliquent entièrement par les réductions d'incidence observées durant la période active, aucune différence significative entre les deux groupes n'apparaissant si on limite l'analyse à la période des cinq dernières années de suivi. Il faut dire que, durant cette dernière période, 82% des patients initialement randomisés vers le placebo et 86% des patients initialement randomisés vers la simvastatine prenaient un médicament hypolipidémiant, le plus souvent une statine. Quoiqu'il en soit, les effets bénéfiques du traitement initial se maintiennent au long cours («ce qui est pris est pris»). Ceci constitue un message important plaidant pour l'instauration d'un traitement par statine dès que possible chez le sujet à haut risque.

Ces observations dans le suivi de l'étude de prévention secondaire 4S avec la simvastatine sont corroborées par celles récoltées à distance de l'étude de prévention primaire WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)²⁰ avec la pravastatine (J. Shepherd, communication personnelle). Des données récentes montreraient, en effet, que les sujets qui avaient reçu la pravastatine durant la phase active de l'essai gardent un bien meilleur pronostic, en particulier cardiovasculaire, que les sujets qui avaient reçu un placebo et ce, quelque dix années après la fin de l'étude proprement dite.

Fibrate

Les fibrates sont des médicaments hypolipidémiants commercialisés depuis plus de 40 années.²¹ Même s'ils ont été largement éclipsés par la percée des statines, il n'en demeure pas moins qu'ils continuent à susciter un intérêt, notamment pour réduire le risque cardiovasculaire résiduel sous statine chez les sujets avec un syndrome métabolique et/ou un diabète de type 2. Les résultats récemment publiés de l'étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) avec le fénofibrate dans le diabète de type 2 ont cependant été considérés comme relativement décevants par la communauté scientifique et médicale.²² En effet, le critère composite primaire d'évaluation n'a pas été significativement amélioré par le fénofibrate qui ne s'est révélé efficace que dans le sous-groupe de prévention primaire.²²

Paradoxalement, peu après la publication des résultats mitigés de FIELD, le suivi à long terme de l'étude de prévention primaire Helsinki Heart Study (HPS)²³ a montré des résultats aussi spectaculaires qu'inattendus.²⁴ Après les cinq ans de l'étude initiale comparant le gemfibrozil à un placebo chez des hommes, en prévention primaire, le traitement actif a été poursuivi en ouvert dans les deux groupes pendant 3,5 années. Par la suite, les auteurs ne disposent plus de données précises sur l'utilisation du fibrate (ou de tout autre médicament) dans les deux groupes mais pensent que les traitements ont été sensiblement comparables. Par rapport au groupe initial placebo, le groupe initialement randomisé vers le gemfibrozil a présenté une réduction de 32% (p = 0,03) de la mortalité coronarienne lors de la première évaluation, 3,5 années après la fin de HPS, et une diminution de 23% (p = 0,05) lors de la dernière évaluation encore cinq années plus tard. La réduction du risque relatif de mortalité coronarienne a été plus marquée chez les sujets qui ont débuté le traitement plus jeune (40-47 ans) que chez ceux qui ont commencé plus tardivement (48-57 ans). Par ailleurs, chez les individus avec un indice de masse corporelle et des concentrations de triglycérides dans le tertile supérieur, la réduction de la mortalité coronarienne (-71% ; p 10,01) et de la mortalité toutes causes (-33% ; p = 0,03) a été particulièrement impressionnante.²⁴ Ces résultats suggèrent donc que les hommes dyslipidémiques bénéficient à long terme d'un traitement par fibrate (en l'occurrence le gemfibrozil) commencé relativement tôt en prévention primaire et que cet effet persistant dans la durée est particulièrement marqué chez les sujets dont la dyslipidémie est liée au syndrome métabolique. Dans ce contexte, il serait donc très intéressant d'obtenir des résultats de suivi à long terme de l'étude FIELD susmentionnée.²²

Insulinothérapie intensive

Enfin, le même type d'observation vient d'être rapporté à propos de l'intensification du traitement insulinique et du meilleur contrôle glycémique chez le patient diabétique de type 1. En effet, la fameuse étude américaine DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)²⁵ qui avait comparé deux groupes de patients, l'un traité de façon conventionnelle (une ou deux injections d'insuline par jour) et l'autre traité de façon intensive (au moins trois injections d'insuline par jour ou pompe portable à insuline), s'est poursuivie par l'étude observationnelle EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications).^{26,27} L'étude interventionnelle DCCT avait montré que l'intensification de l'insulinothérapie, en diminuant le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 9% à 7% environ, permet de réduire, d'au moins de moitié, la survenue et la progression des complications de rétinopathie et de néphropathie chez des patients diabétiques de type 1. La première publication de l'étude EDIC, suivi épidémiologique prospectif du DCCT,²⁶ a démontré que cet effet favorable, non seulement persiste, mais encore s'accroît au moins durant les quatre années suivant la fin du traitement intensif du DCCT, avec une diminution d'environ 80% de la progression de la rétinopathie et de la néphropathie par rapport à l'évolution observée chez les patients traités de façon conventionnelle durant le DCCT. Cette observation est d'autant plus remarquable que la différence en termes d'HbA_{1c} s'amenuisait et n'était plus statistiquement différente entre les deux groupes durant cette période de suivi. La dernière analyse de l'étude EDIC qui vient d'être publiée confirme ces résultats, mais lors d'un suivi beaucoup plus long, dix-sept années en moyenne.²⁷ En effet, il apparaît que le meilleur contrôle glycémique obtenu pendant les six premières années avec le traitement insulinique intensif est encore capable de réduire le risque de néphropathie (microalbuminurie, protéinurie, créatininémie ≥ 2 mg/dl) quelque onze années après la fin de l'étude DCCT, alors que la différence en HbA_{1c} à ce moment n'est plus que de 0,1% (non significative) entre les deux groupes analysés. Peut-être encore plus surprenante est la diminution, cliniquement impressionnante et statistiquement significative, de 42% des événements cardiovasculaires, quels qu'ils soient, et de 57% des infarctus du myocarde non mortels, des accidents vasculaires cérébraux et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant bénéficié initialement du traitement insulinique intensif. Une analyse détaillée permet de conclure que l'essentiel de la protection cardiovasculaire observée après dix-sept ans de suivi global s'explique par la réduction des taux d'HbA_{1c} observée durant les six premières années d'intervention randomisée, et non par de quelconques différences dans le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires classiques ultérieurement. Ces résultats plaident donc en faveur d'une mémoire de l'hyperglycémie et, inversement, d'une «mémoire thérapeutique» de l'intervention visant à corriger cette hyperglycémie.

Conclusion

Au vu des résultats de ces quelques études remarquables de prévention cardiovasculaire, chacune pionnière dans leur domaine respectif et recourant à des moyens thérapeutiques très différents (un IEC, une statine, un fibraté, un traitement insulinique intensif), il semble exister une «mémoire thérapeutique» de telle sorte que le bénéfice tiré du traitement initial se perpétue et peut donc encore être apprécié à distance de l'intervention princeps. Il s'agit certes là d'un message important à l'intention des cliniciens de terrain, souvent confrontés à la tâche difficile, et parfois ingrate, d'essayer de maîtriser les différents facteurs de risque cardiovasculaire. Qu'ils sachent que l'effort en vaut certainement la peine et que le rendement de l'intervention s'observera non seulement peu après l'instauration du traitement, mais qu'il pourra également persister, voire s'amplifier, à distance de celui-ci. Un tel effet rémanent devrait donc permettre de récolter des intérêts différés de l'intervention initiale. Or, classiquement, l'efficacité d'un médicament est analysée au terme de l'essai clinique contrôlé censé l'évaluer et le rendement de l'intervention est souvent évalué par le nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter un événement cardiovasculaire grave durant la durée de l'essai. Ainsi, ce type d'évaluation ne prend pas en considération un éventuel effet bénéfique au-delà de la période d'intervention proprement dite. Ces nouvelles données, succinctement résumées dans cet article et plaidant pour une certaine «mémoire thérapeutique», devraient sans doute être prises en compte à l'avenir, par exemple pour essayer d'analyser au mieux le coût-bénéfice réel des interventions pharmacologiques de prévention cardiovasculaire.

Bibliographie

- 1 Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294:1255-9.
- 2 Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-21.
- 3 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112: 2735-52.
- 4 Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:1138-45.

- 5 Task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and the European society for the study of diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases : Executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
- 6 Scheen AJ. Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège* 2006;61:260-6.
- 7 Tuomilehto J, Lindstrom J, Ericksson JG, et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 ;344:1343-50.
- 8 * Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention : Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
- 9 Scheen AJ. Antidiabetic agents in patients with mild dysglycaemia : Prevention or early treatment of type 2 diabetes ? *Diabetes Metab* 2007;33:3-12.
- 10 The Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150-6.
- 11 The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trials Investigators. 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.
- 12 Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208-19.
- 13 Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-65.
- 14 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 15 * HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes. Results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112:1339-46.
- 16 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 17 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 18 Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al, on behalf of the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000;86:257-62.
- 19 * Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al, for the 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364:771-7.
- 20 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- 21 Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. Fibrates : What have we learned in the past 40 years ? *Pharmacotherapy* 2007;27:412-24.
- 22 Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : Randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
- 23 Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study : Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
- 24 * Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia : An 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006;166:743-8.
- 25 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 26 The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
- 27 * The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353: 2643-53.

* à lire ** à lire absolument