

Rémy Boussegeon

Faculté de Poitiers,
département
de médecine générale,
86000 Poitiers, France

François Gueyffier

Université de Lyon,
APRET et CNRS,
UMR5558, Lyon,
France

Mots clés : diabète
de type 2 ;
dyslipidémies ;
hypertension
artérielle

La médecine a pour finalité de guérir ou le plus souvent de soulager, et de plus en plus de prévenir, la survenue de maladies ou de handicap. Dans cette approche, l'identification des facteurs de risque comme le diabète de type 2 est nécessaire. Néanmoins, les facteurs de risque sont la plupart du temps asymptomatiques et surtout, par définition, ils ne sont pas nécessairement des causes des maladies ou complications que l'on veut éviter. De nombreux patients à risque n'auront en effet aucune complication pendant de nombreuses années. De plus, traiter le facteur de risque en essayant à tout prix de le ramener vers une norme établie à partir de données épidémiologiques ne se traduit pas toujours par l'évitement de ces complications. Parfois même de façon paradoxale, normaliser un facteur de risque peut s'avérer dangereux pour un patient, en particulier si les thérapeutiques utilisées ont des effets indésirables (iatrogénie).

Abstract: Type 2 diabetes: is it factual to aim at "therapeutic targets"?

Glycemic control by antidiabetic medications is not the priority treatment of T2DM, neither for the prevention of macrovascular complications nor, more surprisingly, for the prevention of serious microvascular complications (such as decreased visual acuity, renal failure...).

There is no evidence of an accurate glucose level justifying reaching a blood pressure target in general, but also in type 2 diabetic patients in particular.

No target LDL-C is validated by a randomized clinical trial. The statin + fibrate combination, that has not proven effective in reducing cardiovascular risk, should be discouraged.

Key words: Diabetes Mellitus, Type 2; Dyslipidemias; Hypertension

Diabète de type 2. Est-il factuel de viser des « cibles thérapeutiques » ?

Dans le traitement des facteurs de risque, il convient de bien distinguer les *moyens* de la *fin* : le traitement de la cible thérapeutique (glycémie, pression artérielle, taux de LDL-cholestérol) dont le seuil est toujours défini arbitrairement étant donné la relation continue de l'association statistique entre facteur de risque et maladies/complications est le moyen ; le réel objectif thérapeutique, celui qui importe pour le patient, est de prévenir la survenue de ces maladies/complications (morbi-mortalité) ou soulagement/amélioration de l'état de santé (qualité de vie) [1]. Ainsi normaliser la glycémie ou la pression artérielle (PA) sont des objectifs de biochimiste ou de physiologiste, mais pas de médecin. On notera que l'objectif thérapeutique appartient au patient, qu'il peut varier selon ses attentes et est donc le fruit d'une décision partagée. Dans cet article, nous présentons une analyse du rapport bénéfice/risque et du niveau de preuve des stratégies thérapeutiques

focalisées sur les cibles (HbA1c, PA, LDL-cholestérolémie) chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) et recommandées par la plupart des guidelines [2-4].

Contrôle glycémique

Les recommandations thérapeutiques actuelles se focalisent sur la diminution de la glycémie/HbA1c (cible), avec comme corollaire la prescription fréquente d'un ou plusieurs antidiabétiques

Cette approche [2-4] est légitimée par la définition du DT2 comme étant une simple hyperglycémie, elle-même étant un facteur de risque bien établi de surmortalité, de maladies et de handicap, tant par ses



complications macrovasculaires, microvasculaires que métaboliques [5]. Cette conception repose essentiellement sur des données physiopathologiques et observationnelles. Par exemple, l'analyse de Stratton [6] a établi une relation entre la moyenne d'HbA1c des patients inclus dans l'étude UKPDS7 et l'incidence des complications. Selon les auteurs, à chaque diminution de 1 % d'HbA1c est attendue une diminution de :

- 21 % (15 à 27 %)¹ pour la mortalité liée au DT2 ($p < 0,0001$) ;
- 21 % (17 à 24 %, pour tout critère lié au DT2 ($p < 0,0001$) ;
- 37 % (33 à 41 %) pour les complications microvasculaires ($p < 0,0001$) ;
- 14 % (8 à 21 %) pour la survenue d'infarctus du myocarde ($p < 0,0001$).

Pourtant, évoquer une relation causale est erroné

Bien que ces résultats ne démontrent pas *stricto sensu* qu'il existe une relation causale entre baisse pharmacologique de la glycémie et diminution des complications (puisqu'il s'agit d'une simple association), ils sont pourtant interprétés comme tels, de façon erronée : en effet, les derniers essais testant des stratégies d'intensification du contrôle glycémique visant des cibles d'HbA1c inférieure à 7 % (voire 6 % pour l'étude ACCORD [8]) ont invalidé ces estimations. Avec une différence de 1,5 % d'HbA1c entre les deux groupes tout au long du suivi (6,9 % vs 8,4 %), l'étude VADT [9] n'a pas montré de différence statistiquement significative sur la mortalité totale (RR = 1,08 ; 0,83-1,41), la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,22 ; 0,78-1,92), ou les infarctus du myocarde non fatals (RR = 0,78 ; 0,55-1,11). Avec une différence de 0,5 % d'HbA1c dans l'étude ADVANCE [10], seul le critère « microalbuminurie » était diminué dans le groupe intensif. Les incidences des critères « rétinopathie » et « neuropathie » n'étaient pas significativement diminuées par le traitement intensif alors qu'il est admis que le contrôle glycémique diminue les complications microvasculaires en général. Enfin, l'étude ACCORD [8] a été arrêtée prématurément en raison d'une surmortalité cardiovasculaire et totale statistiquement significative dans le groupe traité intensivement alors que la différence d'HbA1c entre les deux groupes était

de 1,1 %. L'efficacité sur la rétinopathie a été mise en avant [11], mais l'effet sur la perte de vision n'est pas significatif. De plus, l'effet sur le critère composite « microvasculaire » voisin de celui de l'étude UKPDS n'est pas significatif (RR = 1,00 ; 0,88-1,14) [12].

Toutes ces études ont confirmé en revanche le risque important d'hypoglycémies sévères, c'est-à-dire nécessitant une assistance médicale ou l'aide d'un tiers.

Globalement en méta-analyse, le traitement intensif de la glycémie ne réduit pas la mortalité totale [13, 14]. Un bénéfice supérieur à 10 % peut même être exclu [13]. Il existe un bénéfice sur les infarctus non fatals (RRR = 15 %), qui ne se traduit pas en diminution de la mortalité cardiovasculaire [13, 14]. L'effet favorable sur la microalbuminurie et la rétinopathie n'a pas d'impact sur des critères « durs » comme l'insuffisance rénale terminale ou la perte de vision [13-15] et disparaît en analyse séquentielle (technique qui permet de prendre en compte la force de la preuve en incluant le risque lié aux données manquantes et celui de la répétition des tests) avec un manque de preuve pour une réduction du risque relatif supérieur à 10 % [13].

Le plus problématique est que pour obtenir un éventuel bénéfice sur les complications microvasculaires, il faut prendre le risque d'hypoglycémies sévères (de 2 à 10 fois plus fréquentes que le bénéfice observé sur les infarctus non fatals [14]) et surtout le risque d'une surmortalité comme suggérée dans l'étude ACCORD [8].

Comment peut-on mettre sur le même plan une diminution d'incidence de la microalbuminurie et une augmentation du risque d'hypoglycémies sévères ?

Le rapport bénéfice/risque d'une stratégie fondée uniquement sur le contrôle glycémique (et l'atteinte d'une valeur cible d'HbA1c) paraît donc incertain. Comme aucun des grands essais cliniques récents ne permet d'identifier clairement une cible d'HbA1c à atteindre puisqu'ils ne montrent globalement pas de différences entre les deux groupes dans le critère de jugement principal, excepté une surmortalité statistiquement significative dans l'étude ACCORD [8], **le rapport bénéfice/risque est globalement défavorable pour les cibles d'HbA1c trop basses** et pour la stratégie thérapeutique utilisée dans ACCORD [8].

L'HbA1c, reflet d'une hyperglycémie chronique, est donc bien un marqueur de risque de complications macrovasculaires et microvasculaires en épidémiologie [5, 6] (corrélation interindividuelle simple) mais de façon surprenante et non encore expliquée, elle ne semble pas être un bon critère de substitution pour les thérapeutiques visant à diminuer le risque de complications macro- et microvasculaires liées au DT2 dans les essais cliniques randomisés.

Être le moins iatrogène possible

Si le contrôle glycémique peut s'envisager pour la réduction du risque d'infarctus du myocarde non mortels en particulier, mais aussi pour la prévention des complications microvasculaires comme la microalbuminurie [13, 14] et la rétinopathie [13], il convient de le faire avant tout par des thérapeutiques les moins iatrogènes possibles. Il s'agit de naviguer

1. Sauf indication contraire, les résultats sont donnés dans cet article avec les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % (entre parenthèses ou après un ;).

entre deux écueils : le risque de complications diabétiques d'une part et celui de la toxicité des médicaments et des stratégies intensives du contrôle glycémique.

Sur le plan pharmacologique, même si son efficacité clinique n'est pas strictement démontrée, la metformine semble le traitement de première intention malgré sa mauvaise tolérance digestive qui peut en limiter l'utilisation car elle a probablement le moins d'effets indésirables graves [16]. Elle n'entraîne pas d'hypoglycémies ni de prise de poids. Il faut connaître son risque de carence en vitamine B12 et d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale aiguë qui reste extrêmement rare. L'insuffisance cardiaque n'est plus une contre-indication ni même l'insuffisance rénale tant que le DFG reste > 30 mL/min.

En 2014, les autres antidiabétiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable et leur prescription est donc à déconseiller [17].

Paradoxalement, le contrôle glycémique n'apparaît donc pas comme la priorité du traitement du DT2, que ce soit pour la prévention des complications macrovasculaires ou, de façon plus surprenante, pour la prévention des complications microvasculaires. L'étude STENO-2 [18] déjà ancienne confortait cette idée : elle a évalué l'efficacité d'une approche multifactorielle (cible HbA1c < 6,5 %, PA < 130/80 mmHg et cholestérolémie totale < 1,75 g/L vs traitements conventionnels) chez 160 patients diabétiques de type 2 ayant une microalbumurie et une HbA1c initiale de 8 %. Après 7,8 ans de suivi, le critère primaire composite cardiovasculaire a été réduit de façon statistiquement significative (RR = 0,47 ; p = 0,008). De même les critères « néphropathie », « rétinopathie », et « neuropathie autonome » ont été également réduits de façon statistiquement significative (RR = 0,39 ; 0,42 et 0,37 respectivement). Mais étant donné l'approche multifactorielle, on ne peut savoir à quels traitements particuliers attribuer ces résultats favorables. On note que le groupe traité avait une HbA1c finale de 7,9 % (loin des 7 % ou 6,5 % préconisés par les recommandations) et que seules les prescriptions d'IEC, statines et aspirine différaient entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les antidiabétiques oraux ou l'insuline. L'étude STENO-2 ne permet donc pas de valider l'efficacité du contrôle glycémique étant donné la multiplicité des traitements utilisés. Elle oriente en revanche vers une prise en charge des autres facteurs de risques cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 ayant une micro-albuminurie.

Contrôle de la pression artérielle

Cible recommandée : systolique à 130-139, diastolique moins de 90 mmHg ?

Ce sont les dernières recommandations de la société française d'hypertension artérielle, avec en première intention en cas de microalbuminurie un IEC ou un ARA2 [19]. Pour la recommandation conjointe de ESC/EASD, la cible est

< 140/85 mmHg avec également un IEC ou un ARA2 en première intention et en cas de bithérapie, l'association à un inhibiteur calcique ou un diurétique [4].

Cela ne repose pas sur des études de haut niveau de preuve

Les études épidémiologiques non interventionnelles suggèrent que plus la pression artérielle est basse, mieux cela vaut [20]. C'est une observation faite entre individus différents, à partir d'une relation linéaire et sans seuil apparent entre les écarts de niveau pressonnier et la multiplication du risque cardiovasculaire.

Cependant, cette observation ne peut pas être transposée chez un individu pour prédire la meilleure réduction de risque à attendre du traitement. Comme pour la glycémie, une corrélation entre deux variables n'implique pas nécessairement une causalité. Pour répondre à cette question, il faudrait tester différents degrés de baisse tensionnelle et leur relation avec l'abaissement du risque.

L'essai clinique randomisé *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* [21] a été l'étude la plus puissante pour vérifier cette hypothèse, à savoir que l'intensification de la baisse de pression (3 cibles diastoliques : 80, 85 et 90 mmHg) permettrait de réduire encore plus le risque cardiovasculaire. Or, elle n'a pas permis de conclure : après 3 ans et demi de suivi, aucun critère de jugement n'a été modifié de façon statistiquement significative. Les résultats favorables chez les 8 % de diabétiques ont été mis en avant et ont conduit à des recommandations spécifiques chez les diabétiques de type 2 (cible préconisée alors < 130/80 mmHg) alors qu'il ne s'agissait que d'une analyse en sous-groupe, exposant au risque de faux positifs. De façon surprenante, les auteurs ont laissé sous silence la tendance à la surmortalité totale chez les non-diabétiques, et ont attendu cinq ans pour révéler la surmortalité très significative observée chez les fumeurs soumis à l'intensification du traitement [22] sans que cela conduise dans ce cas à des recommandations spécifiques chez les fumeurs.

Les recommandations concernant l'intensification du traitement pour atteindre des cibles plus basses de PA chez les diabétiques reposent également sur les résultats de l'étude UKPDS 38 [23]. Celle-ci comparait chez des diabétiques une cible de 150/85 mmHg à une cible peu exigeante de 180/105 mmHg. Dans ce groupe de référence, plus de la moitié des patients n'étaient pas traités car spontanément « contrôlés ». Le bénéfice relatif observé dans le groupe 150/85 mélange donc la comparaison des cibles avec le bénéfice lié au fait d'être traité ou non, par ailleurs bien établi. L'étude de comparaison de cible la plus puissante, et la plus récente, a été conduite par le *NIH* (équivalent américain de l'INSERM) spécifiquement chez les diabétiques : l'étude ACCORD-BP [24]. 4 733 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire ont reçu soit un traitement intensif de leur PA (cible de PAS < 120 mmHg) soit un traitement standard (PAD < 140 mmHg). Après 4,7 années de suivi, le critère de jugement principal (mortalité cardiovasculaire, IDM et AVC non mortels) n'a pas été réduit de façon statistiquement significative. L'étude est donc globalement non conclusive. Un bénéfice pour le critère AVC est possible (NNT = 100) mais au prix d'effets indésirables graves (décès, hospitalisations, etc.) deux fois plus fréquent (NNT = 50).

Globalement, en méta-analyse, le traitement intensif de la PA chez les sujets diabétiques de type 2 ne réduit pas la mortalité totale, ni la mortalité cardiovasculaire, ni le risque d'IDM ou d'insuffisance cardiaque [25]. Seul le critère AVC est réduit, mais étant donné le risque d'effets indésirables graves [24], le rapport bénéfice/risque du traitement intensif de la PAS est incertain. Si on ajoute les effets indésirables liés à l'empilement des traitements pour atteindre une cible (hypotension orthostatique, chutes chez le sujet âgé, etc.), il est même clairement défavorable [26, 27].

Contrôle de la LDL-cholestérolémie

Recommandation EASD/ESC : cible de LDL-C < 1, voire 0,7 g/L chez les patients diabétiques de type 2 ayant déjà fait un IDM ou un AVC

Cette recommandation [4] ne repose pas sur des études de bon niveau de preuve : aucune cible de LDL n'a jamais été évaluée dans un essai contrôlé [28]. Au contraire, les statines ont été testées à doses fixes dans la très grande majorité des études de prévention cardiovasculaire.

L'exception est l'étude 4S [29], première à avoir évalué l'impact d'une statine sur le risque d'accidents cardiovasculaires. Conduite en double aveugle contre placebo dans une population à particulièrement haut risque (prévention secondaire et hypercholestérolémie), la dose de simvastatine dans le groupe actif oscillait entre 20 et 40 mg (moyenne près de 30) selon la cholestérolémie sous traitement pour atteindre une cible de cholestérolémie totale < 5,2 mmol/L. L'ajustement était proposé par un centre indépendant à partir de résultats non communiqués aux médecins et aux patients. Le bénéfice observé dans cette étude était significatif sur la mortalité totale et les accidents coronariens.

Toutes les grandes études ultérieures ont été conduites à doses fixes, non ajustées sur la réponse observée. Elles ont montré un bénéfice identique à celui observé dans 4S. Elles ont aussi démontré que le bénéfice était indépendant de la cholestérolémie initiale jusqu'à des niveaux très bas, et que la réduction de risque était identique chez les individus dont la baisse de cholestérolémie sous traitement était forte, intermédiaire ou modérée [30]. Elles permettent d'affirmer, à partir de comparaisons indirectes, qu'une stratégie à dose fixe est aussi efficace. Des doses fortes de statines ont été testées contre des doses plus faibles en prévention secondaire, montrant un gain significatif sur les accidents

coronariens et cérébrovasculaires, avec une traduction faible, non significative, sur la mortalité totale, au prix d'un plus grand nombre d'arrêt de traitements pour intolérance [31]. Ces études ont permis d'estimer le bénéfice des doses fortes et ne constituent en rien un plaidoyer pour la recherche d'une quelconque cible. Elles étayaient au contraire le bien-fondé d'une stratégie à doses fixes, les doses étant définies par l'intensité du bénéfice recherché.

Le résultat de ces analyses n'est pas altéré dans le sous-groupe particulier des patients diabétiques. Une recherche de bénéfice associé à une réduction de cholestérolémie supplémentaire a été faite dans l'étude ACCORD-LIPID [32] spécifiquement chez les patients diabétiques de type 2 : ajout du fénofibrate vs placebo après traitement par simvastatine. Le critère de jugement principal n'a pas été modifié après 4,7 ans de suivi. C'est l'analyse correcte des preuves disponibles qui explique la disparition des cibles de LDL à atteindre dans la toute récente recommandation de l'ACC/AHA sur la prise en charge des dyslipidémies [33]. Bien que controversée sur le traitement des patients à risque cardiovasculaire modéré, elle révolutionne les pratiques en ne préconisant plus un ajustement selon le niveau de LDL. Elle évite ainsi l'empilement de plusieurs hypolipémiants dont les risques dépassent inévitablement les bénéfices en l'absence de preuve d'efficacité sur des critères de morbi-mortalité.

Conclusion

Les bénéfices d'une stratégie visant une cible d'HbA1C, de PA ou de LDL-C ne reposent pas sur des études de bon niveau de preuve. Leur rapport bénéfice/risque est incertain, voire défavorable étant donné les effets indésirables liés à l'empilement des traitements nécessaires pour atteindre ces cibles. Si un traitement de la glycémie est envisageable pour un éventuel bénéfice sur les IDM non mortels et les complications microvasculaires, la metformine en monothérapie reste le médicament hypoglycémiant de référence, non pas parce qu'elle a prouvé son efficacité avec un bon niveau de preuve mais parce qu'elle présente le moins d'effets indésirables graves et connus.

Dans un prochain article, nous verrons qu'il existe des alternatives aux traitements hypoglycémiants et aux stratégies focalisées sur les cibles dont l'efficacité clinique est démontrée avec un haut niveau de preuve.

Liens d'intérêt : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références :

1. Boissel JP, Gallois P. Fixer les objectifs thérapeutiques pour optimiser la démarche de prescription. *Médecine*. 2009;5:72-6.
2. Sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79. Erratum in: *Diabetes Care*. 2013;36:490.
4. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print]
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364:1281.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J*. 2000;321:405-12.
7. 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.
8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
9. 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.
10. 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.
11. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-44.
12. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419-30.
13. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *Brit Med J*. 2011;343:d6898.
14. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Brit Med J*. 2011;343:d4169.
15. Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *Brit Med J*. 2011;343:d7995.
16. 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(4):e1001204.
17. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Effects of pharmacological treatments on micro and macrovascular complications of type 2 diabetes: What is the level of evidence? *Diabetes and Metabolism*. In Press.
18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
19. Sur <http://www.sfhta.eu/recommandations/les-recommandations-de-la-sfhta/ecommandation-sur-la-prise-en-charge-de-lhypertension-arterielle-de-ladulte/> Janvier 2013.
20. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
22. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al.; HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: Does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797-804.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J*. 1998;317:703-13. Erratum in: *Brit Med J*. 1999;318:29.
24. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
25. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1296-130.
26. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
27. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 30;10:CD008277.
28. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:2-5.
29. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
30. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet*. 2002;360:7-22.
31. Boussageon R, Forestier B. Efficacité des statines à haute dose en prévention cardiovasculaire secondaire. Deuxième partie: discussion et conclusion de la méta-analyse. *Médecine*. 2012;8:350-4.
32. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
33. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print]

Diabète de type 2 : est-il factuel de viser des « cibles thérapeutiques » ?

- ▶ Le contrôle glycémique par les antidiabétiques n'est pas la priorité du traitement du DT2, ni pour la prévention des complications macrovasculaires ni, de façon plus surprenante, pour la prévention des complications microvasculaires graves (baisse de l'acuité visuelle, insuffisance rénale).
- ▶ Il n'existe aucune preuve de bon niveau justifiant une valeur d'une quelconque cible de PA en général, mais également chez les sujets diabétiques de type 2 en particulier.
- ▶ Aucune cible de LDL-C n'est validée par un essai clinique randomisé. L'association statine + fibrates, qui n'a pas prouvé son efficacité à réduire le risque cardiovasculaire, est à déconseiller.