

Incertitude entourant les seuils de pression artérielle systolique chez les personnes diabétiques

Michael Allen MD MSc Kim Kelly Isobel Fleming ACPR

L'article par Campbell et collaborateurs¹ sur l'hypertension chez les personnes atteintes de diabète 2, qui a paru dans le numéro de septembre 2011 du *Médecin de famille canadien*, donne un bref aperçu du sujet, ainsi que des renseignements importants à l'intention des médecins de famille. Nous avons pour but de compléter l'article en élaborant sur certains éléments de la prise en charge au sujet desquels l'incertitude persiste, plus précisément la définition de l'hypertension et l'objectif qu'il est actuellement recommandé de viser comme seuil de pression artérielle (PA), soit de moins de 130/80 mm Hg. Tandis que l'article par Campbell et ses collègues porte à la fois sur la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), nos commentaires auront trait à la PAS, parce qu'elle est considérée comme plus importante dans la détermination du risque d'incidents cardiovasculaires^{2,3}.

L'hypertension chez les personnes diabétiques est définie comme la présence d'une PAS de plus de 130 mm Hg ou d'une PAD de plus de 80 mm Hg¹, l'implication étant que les personnes ayant le diabète qui ont des PA plus élevées que ces valeurs devraient être traitées. De fait, les lignes directrices canadiennes actuelles recommandent d'amorcer le traitement à une PA de 130/80 mm Hg ou plus⁴. Par ailleurs, les médecins de famille ne savent peut-être pas que, dans les lignes directrices les plus récentes de l'Association canadienne du diabète (ACD), il s'agit d'une recommandation de cote D ou consensuelle⁵. En réalité, aucune étude n'a comparé les effets de l'amorce d'une thérapie chez des patients diabétiques ayant des PAS de 130 à 139 mm Hg par rapport à des PAS de 140 mm Hg ou plus, le seuil recommandé pour commencer un traitement chez des personnes non diabétiques⁶. Par conséquent, comme l'indique la cote D de la recommandation de l'ACD, il existe beaucoup d'incertitude quant au seuil de PAS où il faut amorcer le traitement.

Cette incertitude entoure aussi le seuil visé d'une PAS de moins de 130 mm Hg. S'il ne fait nul doute que la réduction de la PAS atténue les risques cardiovasculaires chez les personnes diabétiques, le niveau auquel il faut l'abaisser est incertain. Campbell et ses collaborateurs ont mentionné avec justesse diverses études

qui ont démontré les bienfaits d'une thérapie antihypertensive pour réduire les incidents microvasculaires et macrovasculaires⁷⁻¹³. Par contre, la PAS moyenne dans le groupe traité activement a été réduite à moins de 130 mm Hg dans une seule de ces études, soit l'étude ABCD NT (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes—Normotensive)¹¹. Dans 4 études^{7,8,12,13}, les sujets n'étaient pas assignés aléatoirement à différents seuils de PA, mais à des régimes pharmacologiques différents contre placebo et il n'est pas possible de déterminer de manière définitive si les bienfaits observés étaient attribuables à l'atteinte de seuils de PAS spécifiques ou aux médicaments. Dans 2 études^{7,8}, les bienfaits en fonction des paramètres rénaux étaient indépendants des PA moyennes.

Résultats de l'étude ABCD NT

L'étude ABCD NT est la seule étude randomisée contrôlée (ERC) citée dans les lignes directrices de l'ACD à l'appui d'un seuil de PAS visé de moins de 130 mm Hg⁵. Dans cette étude de petite envergure, on a choisi au hasard 480 patients ayant un diabète de type 2 qui devaient atteindre différents objectifs de PAD. Le groupe traité intensivement a reçu de la nisoldipine ou de l'éналаpril pour obtenir une réduction de 10 mm Hg dans la PAD par rapport à la mesure de base. Le groupe traité modérément a reçu un placebo et visait une PAD de 80 à 89 mm Hg. Après 5,3 ans en moyenne, les PA atteintes étaient de 128/75 mm Hg et de 137/81 mm Hg dans les groupes à thérapie intensive et à traitement modéré respectivement. Il n'y avait pas de différence significative en fonction du principal paramètre, notamment les changements dans la clairance de la créatinine. Par ailleurs, on a constaté des bienfaits selon certains paramètres secondaires, y compris les AVC, la protéinurie et la rétinopathie.

L'ACD reconnaît les limitations de l'étude ABCD NT et propose d'atteindre une PAS de moins de 130 mm Hg en tant que recommandation de cote C, ce qui indique qu'elle se fonde sur une étude clinique non randomisée ou une étude de cohorte. L'ACD cite aussi 2 études de cohortes qui préconisent un seuil visé de PAS de moins de 130 mm Hg^{14,15}. Par contre, si ces 2 études observationnelles ont constaté moins d'incidents microvasculaires et macrovasculaires avec une PAS plus basse, elles ne prouvent pas que la réduction de la PAS avec des antihypertenseurs entraînera moins d'incidents de

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the February 2012 issue on page 128.

ce genre et ne procurent pas de données probantes définitives à l'appui d'un seuil spécifique à atteindre. Les médecins de famille pourraient, dans ce cas aussi, ne pas être au courant de la faible qualité des données scientifiques à l'appui de la recommandation d'un seuil de PAS de moins de 130 mm Hg.

Résultats de l'étude ACCORD BP

L'étude ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes—Blood Pressure), financée par le secteur public, a été conçue pour combler cette absence de données probantes tirées d'une ERC¹⁶, et, selon les lignes directrices de l'ACD, fournirait des données plus convaincantes concernant un seuil optimal de PAS à viser par un traitement⁵. L'étude ACCORD BP était de grande envergure (N=4 733) et prévoyait une assignation au hasard de patients atteints de diabète de type 2 à un groupe visant une PAS de moins de 120 mm Hg ou de moins de 140 mm Hg¹⁶. Les valeurs moyennes de base de la PA étaient de 139/76 mm Hg. Les 2 groupes avaient le droit de prendre le même médicament. Après 4,7 ans en moyenne, les PA moyennes étaient de 119/64 mm Hg et de 134/71 mm Hg respectivement dans le groupe à traitement intensif et dans celui à traitement modéré. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les 2 groupes selon le principal paramètre combiné incluant un infarctus du myocarde (IM), un AVC et le décès. Il s'est produit une réduction statistiquement significative du risque d'AVC (2,6 % par rapport à 1,5 %, réduction du risque absolu de 1,1 %, nombre nécessaire à traiter de 92 [IC à 95 % de 53 à 356]). Par contre, il y a aussi eu une hausse

des événements indésirables sérieux, notamment un nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif de 50 (IC à 95 % de 35 à 87) (**Tableau 1**)^{16,17}. Même si l'étude ACCORD BP ne tentait pas d'évaluer un seuil de PAS visé de moins de 140 mm Hg par rapport à un objectif de moins de 130 mm Hg, il est improbable qu'un seuil visé de 130 mm Hg serait préférable, car même un objectif de 120 mm Hg n'a pas produit de bienfaits¹⁶. Un seuil visé de PAS de moins de 120 mm Hg pourrait entraîner une légère réduction des AVC et certains patients pourraient souhaiter encourir les coûts supplémentaires et prendre le risque des effets indésirables possibles d'une réduction intensive de la PA s'ils accordent une grande importance à la prévention des AVC¹⁸.

Données probantes concernant l'identification d'un seuil visé de PAS

Les données probantes d'ERC en faveur et contre un seuil visé de PAS de moins de 130 mm Hg reposent sur 2 études, ABCD NT¹¹ et ACCORD BP¹⁶. L'ACD et le Programme éducatif canadien sur l'hypertension n'ont pas changé leurs recommandations depuis que l'étude ACCORD BP a été publiée et ils fondent probablement leurs recommandations sur l'étude ABCD NT. Le **Tableau 2**^{4,5,11,16} présente un résumé des principales caractéristiques des 2 ERC.

L'incertitude entourant l'efficacité n'est pas le seul facteur à prendre en considération quand on identifie un seuil visé de PAS approprié. Il importe aussi de tenir compte de la sécurité et de la capacité sur le plan pratique d'atteindre l'objectif. Osher et ses collègues

Tableau 1. Résultats de l'étude ACCORD BP¹⁶: A) Paramètres d'efficacité et B) événements indésirables

| A) PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ | SEUIL VISÉ DE PAS, % | | RRA, % | RRR, % | NNT (IC À 95 %) PENDANT 4,7 ANS* |
|--|----------------------|------------------------|--------|--------|----------------------------------|
| | < 140 mm Hg (MODÉRÉ) | < 120 mm Hg (INTENSIF) | | | |
| Paramètre principal (IM non fatal, AVC non fatal, décès de causes cardiovasculaires) | 10,0 | 8,8 | 1,2 | 11,9 | NS |
| AVC | 2,6 | 1,5 | 1,1 | 41,7 | 92 (53-356) |
| Macroalbuminurie | 8,7 | 6,6 | 2,1 | 24,5 | 47 (27-179) |
| B) ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES | SEUIL VISÉ DE PAS, % | | ARA, % | ARR, % | NNN (IC À 95 %) PENDANT 4,7 ANS |
| | < 140 mm Hg (MODÉRÉ) | < 120 mm Hg (INTENSIF) | | | |
| Mortalité totale | 6,1 | 6,3 | 0,2 | 4,5 | NS |
| Événements indésirables sérieux dus aux médicaments antihypertenseurs [†] | 1,3 | 3,3 | 2,0 | 157,5 | 50 (35-87) |
| Niveau de potassium < 3,2 mmol/l | 1,1 | 2,1 | 1,0 | 82,1 | 107 (61-457) |
| eTFG < 30 ml/min/1,73 m ² | 2,2 | 4,2 | 0,9 | 91,1 | 50 (33-100) |

ARA—augmentation du risque absolu, RRA—réduction du risque absolu, eTFG—estimation du taux de filtration glomérulaire, IM—infarctus du myocarde, NNN—nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif, NNT—nombre nécessaire à traiter, NS—non significatif statistiquement, ARR—augmentation du risque relatif, RRR—réduction du risque relatif, PAS—pression artérielle systolique, AVC—accident vasculaire cérébral

*NNT et IC à 95 % calculés à l'aide de la calculatrice de l'importance clinique Katie de la Dalhousie University¹⁷

[†]Les événements indésirables sérieux désignent ceux qui menacent la vie, causent une incapacité permanente ou exigent une hospitalisation.

Tableau 2. Résumé des études ACCORD BP¹⁶ et ABCD NT¹¹

| PARAMÈTRE | ACCORD BP | ABCD NT |
|---|---|--|
| Objectif | Évaluer les effets d'un seuil visé de PAS de < 120 mm Hg sur les principaux incidents cardiovasculaires chez les personnes à risque élevé | Déterminer les effets d'un contrôle modéré par rapport à un contrôle intensif de la PAD sur les changements dans la clairance de la créatinine |
| N | 4 733 | 480 |
| Durée | 4,7 ans | 5,3 ans |
| Population | Diabétiques de type 2 | Diabétiques de type 2 |
| Prévalence des maladies cardiovasculaires | 34 % | 24 % dans le groupe à contrôle intensif 31 % dans le groupe témoin |
| Âge, ans | | |
| • Inclusion | Critères d'inclusion de ≥ 40 avec maladies cardiovasculaires et ≥ 55 avec au moins 2 facteurs de risque | Patients entre 40 et 74 ans au moment du recrutement |
| • Âge moyen au départ | 62 | 59 |
| Médicaments | Les 2 groupes pouvaient prendre des diurétiques, des β-bloquants, des IECA, des ARA, des ICC | De la nisoldipine ou de l'énalapril par rapport à un placebo |
| PAS incluses | 130-170 mm Hg si le patient prenait de 0 à 3 médicaments antihypertenseurs | SO |
| PAD incluses | SO | 80-89 mm Hg sans prendre de médicaments |
| PAS visée | Intensif: < 120 mm Hg Modéré: < 140 mm Hg | SO |
| PAD visée | SO | Intensif: 10 mm Hg de moins qu'au départ Modéré: 80-89 mm Hg |
| PA moyenne au départ | 139/76 mm Hg | 136/84 mm Hg |
| PAS moyenne atteinte | Intensif: 119 mm Hg Modéré: 134 mm Hg | Intensif: 128 mm Hg Modéré: 137 mm Hg |
| PAD moyenne atteinte | Intensif: 64 mm Hg Modéré: 71 mm Hg | Intensif: 75 mm Hg Modéré: 81 mm Hg |
| Principal paramètre | Paramètre composé incluant l'IM, l'AVC et le décès de causes cardiovasculaires | Changement dans la clairance de la créatinine en 24 h |
| Résultats | Aucune différence selon le principal paramètre Aucune différence en fonction de la plupart des paramètres secondaires à l'exception des AVC | Aucune différence selon le principal paramètre Bienfaits concernant les AVC, la protéinurie et la rétinopathie |
| Commentaires tirés des lignes directrices canadiennes | Nous ne sommes pas au courant de commentaires de la part de l'ACD ⁵ ; par ailleurs, le PECH ⁴ n'a pas changé ses recommandations en fonction de l'étude ACCORD BP | L'ACD cite l'étude ABCD NT à l'appui d'un seuil visé de PAS de < 130 mm Hg (recommandation de cote C) tout en reconnaissant ses limites (aucune correction statistique pour comparaisons multiples, résultats concernant certains paramètres fondés sur de petits nombres) |

IECA—inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ARA—antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, PA—pression artérielle, ICC—inhibiteur des canaux calciques, ACD—Association canadienne du diabète, PECH—Programme éducatif canadien sur l'hypertension, PAD—pression artérielle diastolique, IM—infarctus du myocarde, SO—sans objet, PAS—pression artérielle systolique

visaient à réduire la PA de 257 patients diabétiques de type 2 à moins de 130/85 mm Hg, comme il était recommandé lorsque l'étude a été réalisée¹⁹. La PA initiale moyenne se situait à 159/86 mm Hg, reflétant le fait que la plupart des patients prenaient déjà des médicaments antihypertenseurs. Seulement 33 % des patients ont atteint une PAS de 130 mm Hg et la PAD a été réduite à 70 mm Hg ou moins chez 57 % des patients. Des PAD plus basses ont été associées à un âge avancé,

à une PAS initiale plus élevée et à des coronaropathies préexistantes. La réduction de la PAD n'a pas été associée à une classe ou à une combinaison de médicaments. Les auteurs ont conclu que la tentative de faire baisser la PAS à moins de 130 mm Hg est associée à une réduction incoordonnée de la PAD chez un nombre considérable de patients. Ils se sont aussi questionnés à savoir si les avantages d'un strict contrôle de la PAS à moins de 130 mm Hg contrebalançaient les risques

d'une réduction diastolique excessive, surtout chez les patients plus âgés diabétiques ou ceux ayant une coronaropathie et le diabète.

La question des effets nocifs d'une réduction excessive de la PAD demeure sans réponse. Une récente méta-analyse portant sur 31 études concernant la réduction de la PA chez 73 913 personnes diabétiques n'a trouvé aucune donnée probante corroborant un risque accru d'IM à cause d'une réduction excessive de la PAD²⁰. Par ailleurs, cette constatation ne se fondait pas sur les données des patients individuels, mais sur une méta-régression, ce qui ressemble à une étude épidémiologique faite à partir des ERC incluses. Par conséquent, les résultats pourraient avoir été influencés par des variables confusionnelles inconnues^{18,21}.

Une étude secondaire de INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) a effectivement trouvé des preuves d'effets nocifs. Dans l'étude INVEST originale, on avait assigné au hasard 22 576 patients souffrant d'hypertension et de coronaropathie à un groupe recevant une thérapie contre l'hypertension avec des inhibiteurs des canaux calciques ou encore des β -bloquants²². Après 2,7 ans en moyenne, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement en fonction du principal paramètre composé, soit la mort toutes causes confondues, l'IM non fatal et l'AVC non fatal. L'analyse secondaire explorait la relation entre la PAS et la PAD obtenues et le paramètre principal ainsi que ses composantes individuelles²³. Le principal paramètre à l'étude, le total des IM et le total des AVC se sont produits plus fréquemment avec une PAD de moins de 70 mm Hg qu'avec une PAD de 70 à 90 mm Hg (**Tableau 3**)^{17,23}. Même si l'analyse se fondait sur des données au niveau du patient individuel, elle comporte des limites, car il s'agissait d'une étude observationnelle post hoc d'une ERC et n'incluait que 6 400 patients diabétiques. Néanmoins, les médecins devraient être conscients de la possibilité d'effets nocifs causés par un baisse excessive de la PAD quand on essaie d'atteindre une PAS de 130 mm Hg ou moins.

Résumé

Les patients diabétiques tirent des bienfaits d'un traitement contre l'hypertension. L'incertitude se situe dans le seuil visé recommandé de 130 mm Hg ou moins. Il peut être difficile d'atteindre cet objectif et la démarche comporte des possibilités d'effets nocifs. La American Diabetes Association a mis à jour en 2013 sa déclaration de position sur le seuil visé de PAS. Elle indique qu'il existe des données probantes de cote B tirées d'études de cohortes bien menées à l'effet que les personnes diabétiques souffrant d'hypertension devraient être traitées dans le but d'atteindre un objectif de pression artérielle systolique de < 140 mm Hg²⁴. Elle mentionne aussi qu'il y a des données probantes de cote C venant d'études mal contrôlées ou sans groupe témoin à l'effet que des objectifs de réduction de la pression systolique, comme < 130 mm Hg, peuvent être appropriés pour certaines personnes, comme des patients plus jeunes, s'ils peuvent être atteints sans fardeau thérapeutique indu²⁴.

D^r Allen est directeur des programmes fondés sur des données probantes à la Formation médicale continue de la Dalhousie University à Halifax, en Nouvelle-Écosse. **M^{me} Kelly** est pharmacienne évaluatrice de médicaments à l'Unité d'évaluation des médicaments du Capital Health Pharmacy Department à Halifax. **M^{me} Fleming** est responsable principale de la formation continue en pharmacothérapie à la Formation médicale continue de la Dalhousie University

Remerciements

Le Service de la formation continue en pharmacothérapie de la Dalhousie est financé par le ministère de la Santé et du Bien-être de la Nouvelle-Écosse par l'intermédiaire de la Drug Evaluation Alliance of Nova Scotia (DEANS). **D^r Allen** est directeur du Service de la formation continue en pharmacothérapie de la Dalhousie et a reçu des fonds de la DEANS pour des projets de recherche et l'élaboration de programmes. **M^{me} Kelly** est à l'emploi de la Capital Health Drug Evaluation Unit, qui reçoit des fonds de la DEANS. **M^{me} Fleming** est à l'emploi du Service de la formation continue en pharmacothérapie de la Dalhousie. Aucun des auteurs n'a reçu de fonds sous quelque forme que ce soit de l'industrie des produits pharmaceutiques.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^r Michael Allen, Continuing Medical Education, Dalhousie University, 5849 University Ave, PO Box 15 000, Halifax, NS B3H 4R2; téléphone 902 494-2173; courriel michael.allen@dal.ca

Les opinions exprimées dans les commentaires sont celles des auteurs. Leur publication ne signifie pas qu'elles sont sanctionnées par le Collège des médecins de famille du Canada.

Tableau 3. Associations entre la PAD et les paramètres de résultats dans l'analyse secondaire de l'étude INVEST

| PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ | PAD ATTEINTE, % | | RRA, % | RR, % | NNN (IC À 95 %) PENDANT 2,7 ANS |
|---|-----------------|-------------|--------|-------|---------------------------------|
| | < 70 mm Hg | 70-90 mm Hg | | | |
| Décès toutes causes confondues, IM non fatal, AVC non fatal | 18,4 | 8,6 | 9,9 | 2,1 | 10 (9-12) |
| IM fatal et non fatal | 6,5 | 3,4 | 3,1 | 1,9 | 32 (24-48) |
| AVC fatal et non fatal | 2,2 | 1,4 | 0,8 | 1,6 | 126 (71-542) |

Résultats calculés à partir de données tirées de Messerli et collaborateurs²³; NNN calculé à l'aide de la calculatrice de l'importance clinique Katie de la Dalhousie University¹⁷

RRA—réduction du risque absolu, PAD—pression artérielle diastolique, IM—infarctus du myocarde, NNN—nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif, RR—risque relatif, AVC—accident vasculaire cérébral.

Références

1. Campbell NR, Gilbert RE, Leiter LA, Larochelle P, Tobe S, Chockalingam A et collab. Hypertension in people with type 2 diabetes. Update on pharmacologic management. *Can Fam Physician* 2011;57:997-1002 (ang), e347-53 (fr).
2. Franklin SS. Systolic blood pressure: it's time to take control. *Am J Hypertens* 2004;17(12 Pt 2):49S-54S.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153(5):598-615.
4. Hypertension Canada [site web]. 2012 CHEP recommendations for management of hypertension. Markham, ON: Programme éducatif canadien sur l'hypertension; 2012. Accessible à : <http://hypertension.ca/images/stories/dls/2012gl/2012CompleteCHEPRecommendationsEN.pdf>. Accédé le 14 janvier 2013.
5. Comité d'experts sur le guide de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S1-201.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et collab. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27(11):2121-58.
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et collab. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et collab. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13. Erratum in: *BMJ* 1999;318(7175):29.
10. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54-64.
11. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-97.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et collab. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355(9200):253-9. Erratum dans: *Lancet* 2000;356(9232):860.
14. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et collab. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.
15. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24(6):1053-9.
16. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et collab. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85. Cyberpub. du 14 mars 2010.
17. Dalhousie University. Katie Clinical Significance Calculator. Halifax, NÉ: Dalhousie University; 2011. Accessible à : <http://katie.dal.ca/tools.htm>. Accédé le 11 janvier 2013.
18. Allen MJ, Kelly KD, Fleming I. Meta-analysis supports ACCORD blood pressure but effect of excessive DBP lowering uncertain. *J Hypertens* 2012;30(2):436-8.
19. Osher E, Greenman Y, Tordjman K, Kisch E, Shenkerman G, Koffler M et collab. Attempted forced titration of blood pressure to <130/85 mm Hg in type 2 diabetic hypertensive patients in clinical practice: the diastolic cost. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2006;8(1):29-34.
20. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29(7):1253-69.
21. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002;21(11):1559-73.
22. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
23. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et collab. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144(12):884-93.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-66. Accessible à : http://care.diabetes-journals.org/content/36/Supplement_1/S11.full. Accédé le 14 janvier 2013.

