

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 18 mai 2017 à Poitiers
par **César SCHOTTEY**

**Quelle est l'efficacité des antihypertenseurs chez le patient
fumeur hypertendu ?
Revue systématique et méta-analyse des essais cliniques
randomisés.**

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean Claude MEURICE

Membres : Pr Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Pr François BIRAULT

Dr Damien COISNE

Directeur de thèse : Dr Remy BOUSSAGEON

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 18 mai 2017 à Poitiers
par **César SCHOTTEY**

**Quelle est l'efficacité des antihypertenseurs chez le patient
fumeur hypertendu ?
Revue systématique et méta-analyse des essais cliniques
randomisés.**

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean Claude MEURICE

Membres : Pr Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Pr François BIRAULT

Dr Damien COISNE

Directeur de thèse : Dr Remy BOUSSAGEON

Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
ALLAL Joseph, thérapeutique
BATAILLE Benoît, neurochirurgie
BRIDOUX Frank, néphrologie
BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
CARRETIER Michel, chirurgie générale
CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
CHRISTIAENS Luc, cardiologie
CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DAHUYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
DEBIAIS Françoise, rhumatologie
DROUOT Xavier, physiologie
DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
FAURE Jean-Pierre, anatomie
FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
GILBERT Brigitte, génétique
GOMBERT Jean-Marc, immunologie
GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
HERPIN Daniel, cardiologie
HOUETO Jean-Luc, neurologie
INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
JABER Mohamed, cytologie et histologie
JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
LELEU Xavier, hématologie
LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
MACCHI Laurent, hématologie
MARECHAUD Richard, médecine interne
MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
MEURICE Jean-Claude, pneumologie
MIGEOT Virginie, santé publique
MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
NEAU Jean-Philippe, neurologie

ORIoT Denis, pédiatrie
PACCALIN Marc, gériatrie
PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
RICHER Jean-Pierre, anatomie
RIGOARD Philippe, neurochirurgie
ROBERT René, réanimation
ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
ROBLOT Pascal, médecine interne
RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
THIERRY Antoine, néphrologie
THILLE Arnaud, réanimation
TOUGERON David, gastro-entérologie
TOURANI Jean-Marc, cancérologie
WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
BEN-BRIK Eric, médecine du travail
BILAN Frédéric, génétique
BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
DIAZ Véronique, physiologie
FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
HURET Jean-Loup, génétique
LAFAY Claire, pharmacologie clinique
PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
SAPANET Michel, médecine légale
SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

BINDER Philippe
GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

BIRAULT François
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

AUDIER Pascal
ARCHAMBAULT Pierrick
BRABANT Yann
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
GIL Roger, neurologie (08/2017)
MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

ALCALAY Michel, rhumatologie
ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
BURIN Pierre, histologie
CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
DEMAREST Marie-Cécile, hématologie
DESMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
GRIGNON Bernadette, bactériologie
GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
GUILLET Gérard, dermatologie
JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
MARILLAUD Albert, physiologie
MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
PAQUEREAU Joël, physiologie
POINTREAU Philippe, biochimie
REISS Daniel, biochimie
RIDEAU Yves, anatomie
SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur BOUSSAGEON,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et guidé pour sa réalisation. Merci de votre soutien tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur MEURICE,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez donné durant mon externat.

A Madame le Professeur PERAULT-POCHAT,

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de suivre mon parcours et de m'avoir précédemment aidé dans la réalisation d'un Master 1.

A Monsieur le Professeur BIRAULT,

Merci d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury de thèse et de m'avoir si bien accompagné durant mon internat en la qualité de tuteur.

A Monsieur le Docteur COISNE,

Merci d'avoir eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail, qui prend la suite des présentations que nous faisons dans votre service.

A ma famille et mes amis,

Merci à tous et à chacun, pour votre soutien.

A Anne-Sophie, mon épouse,

Merci infiniment pour toute ton aide, ta patience et ton soutien.

A Aubin, notre enfant,

Mon chéri, tout mon amour est pour toi.

LISTE DES ABREVIATIONS :

AIT	Accident Ischémique Transitoire
ARAI	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
AVC	Accident Vasculaire Cérébrale
BB	Bêta Bloquant
CAMELOT	The Comparison of AMlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study
CCTARB	The Cochrane Collaboration Tool for Assessing Risk of Bias
DIUT	DIUrétique Thiazidique
DT2	Diabète de Type 2
ECG	ElectroCardioGramme
ECVM	Evénements CardioVasculaires Majeurs
EWPHE	European Working Party on high blood pressure in the Elderly trial
FDA	Food and Drug Administration
HDFP	The Hypertension Detection and Follow up Programme
HEP	Hypertension in elderly patients
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Inhibiteur Calcique
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95 %
IDM	Infarctus Du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
MESH	MEDical Subject Headings
MRC	Medical Research Council trial
PA	Pression Artérielle
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
REVMAN	REVIEW MANager
RR	Risque relatif
SCOPE	The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly
SHEP	The Systolic Hypertension in the Elderly Programme
SYST-EUR	SYSTolic hypertension in EUROpe
STOP	The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
TAD	Tension Artérielle Diastolique
TAS	Tension Artérielle Systolique
USA	United States of America
VS	Versus
WHO	The World Health Organization

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES ABREVIATIONS :.....	9
1 INTRODUCTION	15
2 MATERIEL ET METHODE	17
2.1 Protocole.....	17
2.2 Critères d'éligibilités	17
2.2.1 Critères d'inclusions.....	17
2.2.2 Critères d'exclusions	17
2.2.3 Types d'évènements étudiés – critères de jugements.....	18
2.3 Sources d'informations et stratégies de recherche.....	18
2.4 Sélection des études.....	19
2.5 Processus de collecte des données	20
2.6 Eléments de données	20
2.7 Risque de biais inhérent à chacune des études	21
2.8 Méthode d'analyse des données	21
2.8.1 Stratégie générale	21
2.8.2 Risque de biais transversal aux études	22
2.8.3 Analyse en sous-groupes	22
2.8.4 Analyse de sensibilité.....	22
3 RESULTATS	23
3.1 Sélection des études.....	23
3.2 Caractéristiques des études sélectionnées.....	23
3.3 Risque de biais pour chaque étude	28
3.4 Résultats de chaque étude.....	31
3.4.1 Méta-analyse regroupant les études : Traitement actif vs placebo ou absence de traitement (groupe 1).....	31
3.4.2 Méta-analyse regroupant les études : Intensification thérapeutique vs Traitement standard (groupe 2)	33
3.4.3 Méta-analyse totale regroupant l'ensemble des études (groupe 3)	34
3.5 Synthèse des résultats	35

4	DISCUSSION	41
4.1	Résumé des résultats.....	41
4.1.1	Recherche d'interaction.....	41
4.1.2	Effet sur les critères de jugement clinique chez les fumeurs	42
4.2	Limites et potentiels biais	42
4.3	Conclusion	45
5	BIBLIOGRAPHIE.....	47
6	RESUME ET MOTS CLES.....	63
6.1	Résumé	63
6.2	Mots clés.....	63
7	ANNEXES	65
	Annexe 1 : PRISMA.....	65
	Annexe 2 : PROSPERO	66
	Annexe 3: Etudes retenues, traitement actif vs contrôle (Groupe 1).....	69
	Annexe 4 : Etudes retenues, d'intensification thérapeutique versus traitement standard (Groupe 2).....	79
	Annexe 5: Publications non retenues, traitement actif versus placebo.....	81
	Annexe 6 : Publications non retenues, d'intensification thérapeutique versus traitement standard.....	89
	Annexe 7: Données brutes	91
	1 Données brutes concernant les études de type traitement actif versus placebo	91
	2 Données brutes concernant les études de type intensification thérapeutique vs traitement standard.....	92
	Annexe 8: Forests Plots de la Méta-analyse du groupe traitement actif vs placebo ou absence de traitement (groupe 1).....	93
8.1	Forest Plot : Décès	93
8.2	Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire	94
8.3	Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels	95
8.4	Forest Plot : Evénements coronariens majeurs	96
8.5	Forest Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs	97
8.6	Forest Plot : AVC.....	98
8.7	Forest Plot : AVC mortels.....	99
8.8	Forest Plot : AVC non mortels.....	100

Annexe 9: Forests Plots de la Méta-analyse du groupe traitement actif vs placebo ou absence de traitement (Groupe 1), avec retrait de STOP	101
9.1 Forest Plot : Décès	101
9.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire	102
9.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels	103
9.4 Forest plot : Evénements coronariens majeurs	104
9.5 Forest plot : Evénements cardiovasculaires majeurs	105
9.6 Forest plot : AVC.....	106
9.7 Forest plot : AVC mortels.....	107
9.8 Forest plot : AVC non mortels.....	108
Annexe 10: Forests Plots de la Méta-analyse d'essais d'intensification thérapeutique versus traitement standard (Groupe 2).....	109
10.1 Forest plot : Décès	109
10.2 Forest plot : Mortalité Cardiovasculaire	110
10.3 Forest plot : Evénements cardiovasculaires majeurs	111
10.4 Forest plot : AVC.....	112
Annexe 11: Forests Plots de la Méta-analyse de l'ensemble des essais cliniques (Groupe 3)	113
11.1 Forest Plot : Décès	113
11.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire	114
11.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels	115
11.4 Forest Plot : Evénements coronariens majeurs	116
11.5 Forest Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs	117
11.6 Forest Plot : AVC.....	118
11.7 Forest Plot : AVC mortels.....	119
11.8 Forest Plot : AVC non mortels.....	120
Annexe 12: Funnels Plots de la Méta-analyse, traitement actif versus placebo ou absence de traitement (Groupe1)	121
12.1 Funnel Plot : Décès	121
12.2 Funnel Plot : Mortalité Cardiovasculaire	121
12.3 Funnel Plot : Infarctus du myocarde mortels	122
12.4 Funnel Plot : Evénements coronariens majeurs	122
12.5 Funnel Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs	123
12.6 Funnel Plot : AVC	123

12.7 Funnel Plot : AVC mortels	124
7.1.1 12.8 Funnel Plot : AVC non mortels.....	124
Annexe 13: Funnels Plots de la Méta-analyse d'essais d'intensification thérapeutique versus traitement standard (Groupe 2).....	125
13.1 Funnel Plot : Décès	125
13.2 Funnel Plot : Mortalité Cardiovasculaire.....	125
13.3 Funnel Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs.....	126
13.4 Funnel Plot : AVC	126
Annexe 14: Serment d'Hippocrate	127

1 INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) décrit l'hypertension artérielle (HTA) comme le premier facteur de risque de mortalité, avec 7,5 millions de décès annuel dans le monde, imputables aux conséquences de l'HTA, en particulier les pathologies cardiovasculaires (1). Les sociétés savantes, via les guidelines, recommandent de prendre en charge l'hypertension artérielle pour réduire sur le long terme la survenue de complications cardiovasculaires (2). Le tabagisme est également un facteur de risque majeur de pathologies cardiovasculaires et de décès (3). En toute logique, le traitement de l'HTA chez les patients fumeurs devrait être bénéfique (réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire). Pourtant, en 2003, une analyse en sous groupe fumeur (4) est publiée à partir de l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment), initialement publiée en 1998 (5). Cette étude a conclu au possible effet délétère d'une cible tensionnelle trop basse chez les sujets fumeurs, sur cinq critères de jugements (événements cardiovasculaires majeurs, AVC (Accident Vasculaire Cérébral), mortalité totale, mortalité cardiovasculaire, mort subite).

Etant donné qu'il s'agit d'une analyse en sous groupe (sujette au risque de faux positifs), la prise en charge de l'HTA chez le patient fumeur ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques, si ce n'est la recommandation de l'arrêt du tabac (2).

Pour répondre à cette question, il a été effectué une revue systématique avec méta-analyse des essais cliniques randomisés et méta-analyses ayant évalué l'effet des traitements antihypertenseurs, chez les patients fumeurs. L'objectif sera de rechercher des arguments en faveur d'une possible interaction entre l'effet du traitement antihypertenseur et l'effet du tabac.

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 Protocole

La méthode d'inclusion des études, au sein de cette revue systématique de littérature et les méthodes d'analyse, adhèrent aux recommandations du guide PRISMA (6) «the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» (Annexe 1).

Cette revue a été enregistrée sur PROSPERO : n° CRD42017060698 (Annexe 2).

2.2 Critères d'éligibilités

2.2.1 Critères d'inclusions

Il a été inclus les publications d'essais cliniques, prospectifs, randomisés, contrôlés, ou méta-analyses, de type comparatif de traitements antihypertenseurs vs placebo ou absence de traitement, ou des études d'intensification thérapeutique de traitements antihypertenseurs vs traitement standard, ayant des résultats pour les critères cliniques de morbi-mortalité, pour le sous-groupe fumeur.

Les patients de tout âge ont été considérés. Pour minimiser le risque d'effet d'une petite étude, n'ont été retenues que les études ayant un minimum de 1000 patients/année, pour le suivi, dans chaque bras, permettant ainsi une forte puissance statistique, qui s'avère nécessaire pour mettre en évidence un effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent (7,8).

2.2.2 Critères d'exclusions

Les critères d'exclusion validés pour cette méta analyse étaient :

- Les essais sans critère de jugement clinique,
- Les essais sans rapport avec le sujet,
- Les essais non disponibles dans leur intégralité,
- Les essais ne respectant pas le critère de la langue (Anglais),
- Les essais non prospectifs randomisés et contrôlés,
- Les essais comparant deux antihypertenseurs : les essais n'étant pas soit traitement actif vs placebo ou absence de traitement, soit des essais d'intensification thérapeutique vs traitement standard.

Aucune comorbidité dans les caractéristiques de base des patients n'a été un critère d'exclusion.

L'attribution de l'un des quatre critères d'exclusion suivant, n'a été validé, qu'après demande des ces données à l'auteur principal de l'étude :

- Absence de sous-groupe fumeur,
- Absence d'analyse disponible pour le sous-groupe fumeur,
- Absence de résultats correspondant aux critères de jugement clinique, pour le sous-groupe fumeur,
- Absence de résultats interprétables pour le sous-groupe fumeur, souvent du fait d'une présentation en « Hazard Ratio » (HR), sans détail des effectifs.

2.2.3 Types d'évènements étudiés – critères de jugements

Le critère de jugement principal est l'accident vasculaire cérébral (AVC) qui regroupe les AVC fatals ou non.

En effet, c'est pour ce critère que l'efficacité des traitements antihypertenseurs a été la plus marquée dans la méta-analyse Ettehad (9) et INDANA (10,11).

Les critères de jugement secondaires sont la mortalité totale, mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde (IDM) fatals, les AVC fatals, les événements coronariens majeurs (mort subite due à une cause coronarienne, décès dans les suites d'un IDM et IDM non fatal), les événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatals), les AVC non fatals.

2.3 Sources d'informations et stratégies de recherche

Les publications ont été identifiées par une recherche systématique, au sein des bases de données PUBMED et COCHRANE, à partir de mots MeSH (Medical Subject Headings), préalablement définis sur PUBMED (12) (Figure 1). Pour cela, les termes utilisés ont été : « Antihypertensive Agents » OR « Adrenergic Beta-Antagonists » OR « Angiotensin Receptor Antagonists » OR « Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors » OR « Calcium Channel Blockers » OR « Sodium Chloride Symporter Inhibitors » AND « Smok*».

Cette recherche a été restreinte aux études humaines, contrôlées, randomisées et publiées en Anglais. Toutes les études publiées jusqu'au 31/12/2015 ont été incluses. Cette période à été prolongée au 31/12/2016 afin de pouvoir produire un article à jour.

Figure 1: Equations de recherche pour la sélection des études

PUB MED	COCHRANE
1: “Antihypertensive Agents“[Mesh] OR “Adrenergic Beta-Antagonists”[Mesh] OR “Angiotensin Receptor Antagonists”[Mesh] OR “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors”[Mesh] OR “Sodium Chloride Symporter Inhibitors”[Mesh] OR “Calcium Channel Blockers”[Mesh] = 150 879	1: “Antihypertensive Agents“[Mesh] OR “Adrenergic Beta-Antagonists”[Mesh] OR “Angiotensin Receptor Antagonists”[Mesh] OR “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors”[Mesh] OR “Sodium Chloride Symporter Inhibitors”[Mesh] OR “Calcium Channel Blockers”[Mesh] = 19 410
2: 1 AND Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English = 12 287	2: 1 AND Limits: Humans, Randomized Controlled Trial = 14 489
3: “2016/12/31” [publication date]	3: “2015/12/31” [publication date]
4: 2 AND 3 = 12 265	4: 2 AND 3 = 13 741
5: Smok* = 272396	5: Smok* = 20 289
6: 4 AND 5 = 222	6: 4 AND 5 = 272

Les références bibliographiques des publications identifiées ont également été analysées sur la même période. Chaque publication ainsi identifiée dans cette recherche a été critiquée et évaluée par un seul et même intervenant, non indépendant à ce travail, puisqu’il en est l’auteur.

Les recherches bibliographiques au sein des bases de données scientifiques, ainsi que celles réalisées dans la littérature grise, ont conduit à l’inclusion de la méta-analyse Ettehad (9), qui possède la même méthodologie que notre étude sans le critère « Smok* ». Cette étude est ici considérée comme la quatrième source d’information, pour l’identification des publications.

La cinquième source d’information est la méta-analyse INDANA (10,11), permettant d’avoir accès aux données agrégées de certaines études incluses dans sa base de données, concernant les sous-groupes fumeurs et non fumeurs, pour les critères de jugements choisis.

Les publications sélectionnées sont répertoriées dans les annexes 3 à 6.

2.4 Sélection des études

Un seul examinateur, CS, a mené la revue systématique de littérature, collecté les données et évalué le risque de biais.

Les éventuelles questions ont été résolues par la discussion, avec l’aide d’un superviseur, RB.

2.5 Processus de collecte des données

Les données ont été extraites dans chaque étude pour (Tableau 1 et 2) :

- Les caractéristiques de l'étude : nom de l'étude, année de publication de l'étude princeps, critères d'inclusion principaux, nombre total de participants inclus dans l'étude, nombre de participants randomisés dans chaque groupe (traitement et contrôle, fumeur et non fumeur), durée de suivi moyen. Les études incluses sont détaillées en annexes 3 et 4.
- Les caractéristiques de la population de l'étude : âge moyen, chiffre tensionnel en début et en fin d'étude ainsi que les comorbidités telles que les complications cardiovasculaires, coronaropathies, AVC et AIT (accidents ischémiques transitoires), diabète de type 2 (DT2), insuffisance cardiaque et insuffisance rénale avec clairance < 30 ml/min.
- Interventions : Les traitements dans chaque groupe de traitement et groupe contrôle (noms). Ceux-ci sont détaillés en annexes 3 et 4.
- Les résultats des événements étudiés pour chaque étude: définition des critères de jugement (annexe 3 et 4), nombre d'événements pour chaque critère et dans chaque groupe (données brutes en annexe 7)

2.6 Éléments de données

Les données brutes (annexe 7) de chaque étude incluse dans la méta-analyse concernant les sous-groupes fumeurs et non-fumeurs ont été extraites :

- en totalité (4,13) ou en partie (14,15), dans les articles originaux publiés,
- lorsque les données brutes n'étaient pas disponibles, les auteurs ont alors été contactés afin de les obtenir (16–20),
- en provenance de la base de données INDANA (14,21–26).

Pour l'étude CAMELOT (16) incluant plusieurs bras qui différaient par la classe pharmacologique du traitement antihypertenseur, ceux-ci ont été sommés entre eux pour ne réaliser que 2 bras parallèles, traitement actif versus placebo.

Concernant l'étude HOT (4,5,27), les résultats ont été obtenus au moyen d'un produit en croix, dans la mesure où ceux-ci ont initialement été publiés sous forme d'événements pour mille patients-année. Pour les fumeurs, les données publiées ont été multipliées par l'effectif réel de patient fumeur dans leur groupe de randomisation de départ, divisé par mille et multiplié par la durée de suivi moyen. Les effectifs pour chaque critère de jugement pour le sous-groupe non-fumeurs ont été calculés en soustrayant au nombre d'événements total pour le critère de jugement choisi le nombre d'événements chez le fumeur, mais pouvaient également se calculer comme mentionné précédemment.

2.7 Risque de biais inhérent à chacune des études

Le risque de biais a été évalué pour chaque étude en utilisant une méthode standardisée : « the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias (CCTARB) » (28,29).

Cette méthode permet d'analyser différents types de biais :

- biais de sélection : biais de répartition et biais de randomisation,
- biais d'évaluation (double aveugle) : biais de performance et biais de détection,
- biais d'exclusion (résultats incomplets) : biais d'attrition
- biais de divulgation des résultats (reporting bias)
- et toute autre source de biais.

Le risque est alors classé en trois niveaux : faible (vert), incertain (blanc/jaune) ou élevé (rouge) (Figure 3 et 4).

2.8 Méthode d'analyse des données

Après avoir réalisé la revue systématique de littérature ainsi que la collecte des données, il a été recherché une interaction entre l'effet du traitement et l'effet du « tabac », dans le groupe 1 : traitement actif vs placebo ou absence de traitement, dans le groupe 2 : intensification thérapeutique vs traitement standard et dans le groupe 3, rassemblant les différentes études des groupes 1 et 2.

2.8.1 Stratégie générale

Les risques relatifs de chaque critère de jugement dans les groupes 1, 2 et 3, ont été calculés avec un intervalle de confiance de 95% en utilisant la méthode statistique Mantel-Haenszel. Le logiciel de statistique Review Manager 5.3 (RevMan 5) (30), conseillé par Cochrane Collaboration, a été utilisé pour étudier le risque d'apparition des événements étudiés.

Pour le calcul des risques relatifs, toutes les données ont été comptabilisées en intention de traiter par rapport à l'ensemble des patients randomisés dans les bras concernés. Ceci a permis d'inclure tous les patients y compris les sortis d'étude afin de minimiser les risques de biais.

Afin de combiner les résultats de plusieurs études dans la méta-analyse, ceux-ci ont été pondérés en se basant sur l'hypothèse de l'effet aléatoire (random effect model). Dans ce modèle, on assume que l'effet réel (la variation des résultats) est variable d'une étude à l'autre. Cette variabilité peut être secondaire à la différence des patients et à la large variété des protocoles et des traitements utilisés.

2.8.2 Risque de biais transversal aux études

Il n'existe pas de test permettant d'établir une homogénéité entre les études. En revanche, il a été possible de rechercher une hétérogénéité (statistique) entre celles-ci.

Cette hétérogénéité a été estimée approximativement sur les Forest Plots de la méta-analyse (Annexe 8 à 11). Ainsi en présence d'une hétérogénéité, les intervalles de confiance de l'effet observé dans les différentes études, ne se chevauchaient pas suffisamment.

Un test d'hétérogénéité (test du Chi²) a également été calculé pour chaque événement. Ce test d'hétérogénéité a permis d'évaluer si les résultats de tous les essais pouvaient être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Si le test d'hétérogénéité était non significatif ($p \geq 0,1$), cela orientait, pour dire que les études étaient homogènes entre elles. Le regroupement de ces études était alors licite. Mais avec douze études incluses, la puissance de détection de ce test est restée faible (31).

Il a également été utilisé le test I², qui mesure la non concordance entre les études (32). Une valeur I² <0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur >0,5 une hétérogénéité importante.

2.8.3 Analyse en sous-groupes

Les sous-groupes fumeur et non-fumeur, ont été créés en fonction de la covariable étudiée « tabac ».

L'analyse en sous-groupes a recherché une interaction de façon univariée, en comparant les résultats obtenus entre les deux sous-groupes d'essais. Une interaction a été détectée lorsque l'effet d'un traitement variait entre les sous-groupes. Ainsi une interaction s'est manifestée par des essais homogènes au sein de chaque sous-groupe, mais conduisant à une hétérogénéité entre les sous-groupes ($p < 0,1$). L'effet du traitement est alors significativement différent d'un sous-groupe à l'autre.

2.8.4 Analyse de sensibilité

Devant une hétérogénéité dans un sous-groupe il a été recherché l'étude qui l'induisait, en s'aidant du graphique du Forest Plot. Pour confirmer les indications apportées par l'analyse graphique, l'hétérogénéité a alors été recalculée après suppression de l'étude en question, pour s'assurer de sa disparition effective, réalisant ainsi une étude de sensibilité, pour une stabilité des résultats.

Après avoir identifié l'étude qui induisait l'hétérogénéité, il a été cherché si elle différait des autres études, par l'une de ses caractéristiques (population, intervention, qualité méthodologique). En présence d'un facteur d'hétérogénéité, l'étude induisant l'hétérogénéité devait être exclue de la méta-analyse, ainsi que toutes celles dans lesquelles ce facteur était présent (33).

3 RESULTATS

3.1 Sélection des études

Le diagramme de flux de la sélection des études est représenté en figure 2. Douze études randomisées contrôlées ont été incluses, totalisant 72663 patients. Dix études randomisées contrôlées, de type traitement actif versus placebo ou absence de traitement, totalisant 14 publications (13,14,16–24,34–36), sont incluses dans la méta-analyse, ainsi que deux études randomisées contrôlées, de type intensification thérapeutique vs traitement standard, totalisant 5 publications, (26,15,5,4,27). Ces différentes études sont présentées dans les annexes 3 et 4. Les études exclues (37–180) sont repertoriées selon leur critère d'exclusion, dans les annexes 5 et 6.

3.2 Caractéristiques des études sélectionnées

Les tableaux 1 et 2 résument les caractéristiques des études incluses. Celles-ci y sont référencées par nom des études princeps, avec leur année de publication, suivant leur ordre alphabétique. Les détails de celles-ci sont reportés en annexes 3 et 4.

Figure N°2: Diagramme de flux de la sélection des études

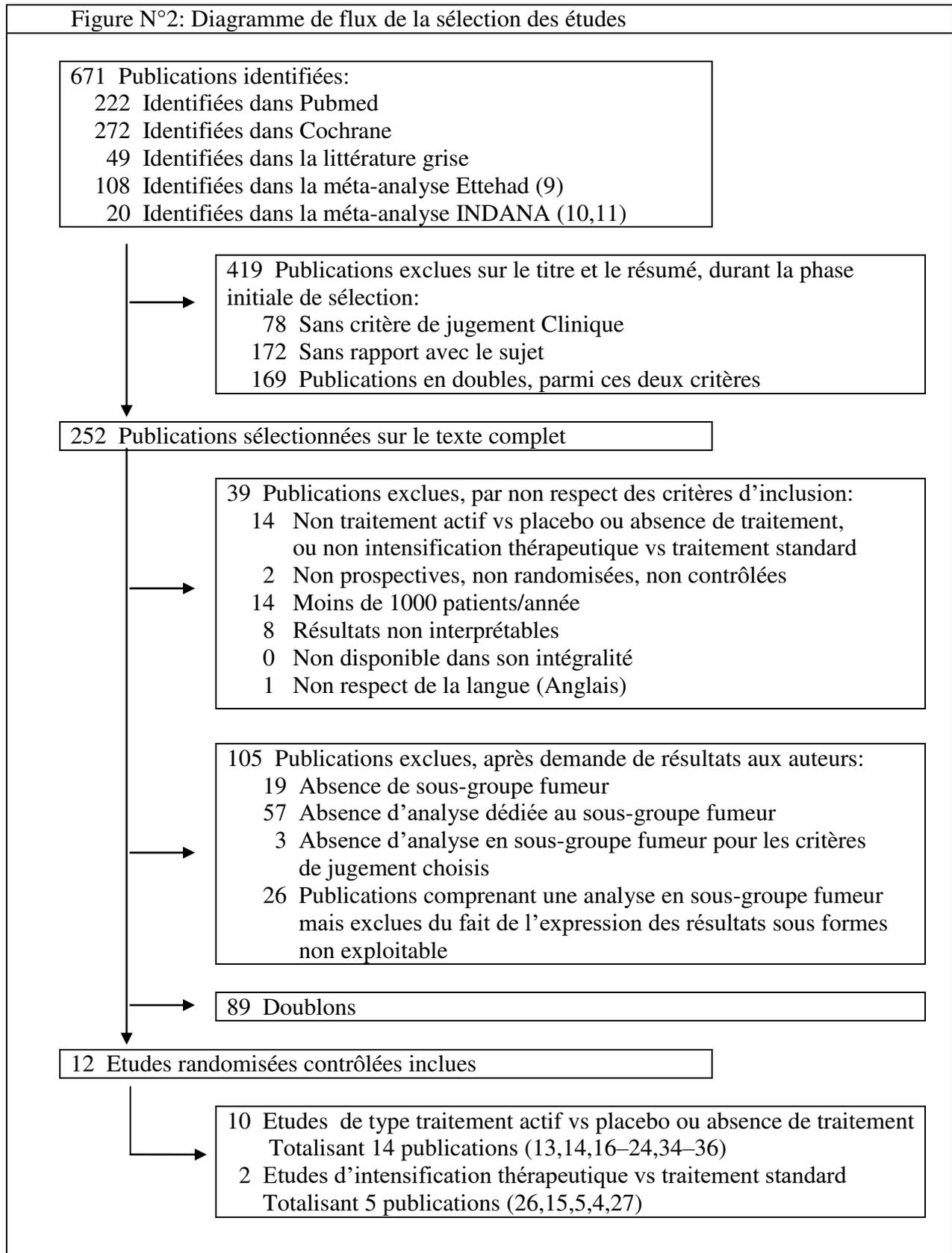


Tableau 1. Résumé des caractéristiques des études incluses, de type traitement actif versus placebo ou absence de traitement (groupe 1).

ETUDES ET ANNEES	Critères d'inclusion principaux	Intervention	Contrôle	Nb de participants				Age moyen (En années)	Caractéristiques de base des patients à l'inclusion						Durée moyenne (En années)	Tension moyenne : TAS/TAD (mm Hg)		
				total	Fumeur		Non Fumeur		CCV (%)	CP (%)	AVC (%)	D (%)	IC (%)	IR (%)		A l'inclusion	Dans le groupe traitement en fin d'étude	
					TTT	PLC	TTT											PLC
CAMELOT 2004	Sténose coronarienne > 20%, par coronarographie TAD < 100 mmHg 30-79ans	Amlodipine ou Enalapril	P L C	1991	342	182	986	470	58	1991 (100)	1991 (100)	81 (4)	363 (18)	0	NC	2	129 / 78	124 / 75
DUTCH TIA 1993	AIT AVC ischémique	Atenolol	P L C	1473	343	350	389	391	71	NC	81 (5)	1473 (100)	74 (5)	NC	NC	2.6	157,5 / 91	149 / NC
EWPHE 1985	HTA : TAS160-239 et TAD 90-119 mmHg Age > 60 ans	Hydrochlorothiazide et triamterene	P L C	840	76	67	340	357	72	299 (36)	NC	NC	NC	0	NC	4.7	182,5 / 101	148 / 85
HEP 1986	HTA : TAS > 170 ou TAD > 105 mmHg 60-79 ans	Atenolol +/- Bendrofluazide	A D T	884	95	78	322	382	69	273 (31)	NC	NC	NC	NC	NC	4,4	196 / 99	NC
MRC 1985	TAS < 20 et TAD 90-109 mmHg 35-64 ans	Propranolol ou Bendrofluazide	P L C	17354	2488	2531	1706	1726	52	NC	NC	121 (0,7)	0	0	NC	5,5	161 / 98,5	NC

Tableau 1 (suite). Résumé des caractéristiques des études incluses, de type traitement actif vs placebo ou absence de traitement (groupe 1).																		
MRC 1992	TAS 160-209 et TAD < 115 mmHg 65-74 ans	Propranolol ou Bendrofluazide	PLC	4396	476	485	1706	1726	70	NC	NC	NC	0	0	NC	5,8	185 / 91	NC
SCOPE 2003	TAS 160-179 et TAD 90-99 mmHg 70-89 ans	Candesartan	PLC	4937	216	213	2261	2247	76	NC	NC	194 (4)	599 (12)	NC	NC	3,7	166 / 90	144 / 79
SHEP 1991	TAS 160-219 et TAD < 90 mmHg >60 ans	Chlorthalidone +/- Atenolol	PLC	4736	297	305	2066	2066	72	NC	232 (5)	66 (1)	479 (10)	0	NC	4,5	170 / 77	140 / 67
STOP 1991	TAS 180-230 et TAD > 90 mmHg Ou TAD 105-120 (sans condition de TAS) 70-84 ans	Aténolol ou Amiloride ou Hydrochlorothiazide, ou Metoprolol ou Pindolol	PLC	1627	64	61	742	741	76	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2,8	195 / 102	167 / 87
SYST- EUR 1997	TAS160-219 et TAD <95 mmHg >60 ans	Nitrendipine Et/ou Enalapril ou Hydrochlorothiazide	PLC	4695	179	164	2219	2133	70	1402 (30)	163 (3)	58 (1)	492 (10)	0	433 (9)	2	174 / 85,5	151 / 78,5
Abréviations :																		
ADT : Absence de traitement, AVC: Accident Vasculaire Cérébral, CCV: Complications Cardio-Vasculaire, CP: Coronaropathie, D: Diabète, IC: Insuffisance Cardiaque, IR: Insuffisance Rénale, NC: Non communiqué, Nb: Nombre, PLC: Placebo, TAD: Tension Artérielle Diastolique, TAS: Tension Artérielle Systolique, TTT: Traitement.																		

Tableau 2. Résumé des caractéristiques des études incluses, de type intensification thérapeutique versus traitement standard (groupe 2).

Études	Critères d'inclusion principaux	Intervention	Contrôle	Nb de participants					Age moyen (En années)	Caractéristiques de base des patients à l'inclusion						Durée moyenne (En années)	Tension moyenne : TAS/TAD (mm Hg)	
				total	Fumeur		Non Fumeur			CCV (%)	CP (%)	AVC (%)	D (%)	IC (%)	IR (%)		A l'inclusion	Dans le groupe INT en fin d'étude
					INT	CTRL	INT	CTRL										
HDFP 1979	TAD > 90 mm Hg 30-69 ans	Intensification thérapeutique selon objectif	TTT habituel	10940	2116	2123	3369	3332	51	NC	564 (5)	273 (2)	771 (7)	NC	NC	5	158,8 / 101,1	NC / 84,1
HOT 1998	TAD : 100-115 mm Hg 50-80 ans	Groupe 1 : Objectif TAD ≤ 85 mm Hg Et Groupe 2 : Objectif TAD ≤ 80 mm Hg	Groupe 3 : Objectif TAD ≤ 90 mm Hg	18790	1986	997	10540	5267	61,5	NC	1108 (5,9)	225 (1,2)	1503 (8)	NC	NC	3,8	170 / 105	141 / 82

Abréviations :

AVC: Accident Vasculaire Cérébral, CCV: Complications Cardio-Vasculaire, CP: Coronaropathie, CTRL: Contrôle, D : Diabète, IC: Insuffisance Cardiaque, INT: Intervention, IR: Insuffisance Rénale, NC: Non communiqué, Nb: Nombre TAD: Tension Artérielle Diastolique, TAS: Tension Artérielle Systolique, TTT: Traitement.

3.3 Risque de biais pour chaque étude

Les différents risques de biais des études incluses sont présentés dans la figure 3 et 4.

L'étude CAMELOT (16) présente un biais d'attrition, du fait d'un nombre de patients inclus dans l'analyse différent de celui lors de l'étape de la randomisation (1991 vs 1997). En pondérant cet item selon les critères de CCTARB (28,29), le biais d'attrition est jugé faible car les raisons d'un manque de patients dans les différents groupes sont similaires et ne dépendent pas des événements mesurés. L'effet sur les trois groupes est alors équivalent. Six patients au total se sont désistés après randomisation mais sans débiter le traitement : 2 patients dans le groupe Enalapril, 2 patients dans le groupe Amlodipine ainsi que 2 dans le groupe Placebo.

Dans l'étude EWPHE (14,34), sur 840 patients inclus, le double aveugle n'a pas été respecté en totalité pour 35 patients, soit moins de 5%. Pour 29 patients, la phase de double aveugle s'est arrêtée au bout de 5 ans, délai accepté par ces patients au départ. Le risque de biais d'évaluation a été jugé faible, tant pour les patients et le personnel, que pour l'enregistrement des événements. En revanche, le biais de randomisation a été jugé incertain tout comme le biais de répartition, devant le peu d'information disponible sur la génération de la séquence de randomisation ainsi que sur la procédure d'allocation des traitements. Le biais de divulgation des résultats a été jugé élevé du fait de l'exclusion durant l'étude de patients présentant certaines complications ou comorbidités. Ces résultats sont en accord avec d'autres auteurs (181).

L'étude HEP (21) est en ouvert, les investigateurs qui administrent le traitement et les patients sont sans insu, en revanche l'enregistrement des événements de morbi-mortalité est en aveugle. Ainsi cela n'entraîne pas de biais de détection mais un biais de performance. Un biais de divulgation des résultats a été jugé élevé par l'exclusion durant l'étude des patients ayant atteint 80 ans ainsi que ceux quittant leur médecin traitant (investigateur). Ces résultats sont en accord avec d'autres auteurs (181).

Concernant l'étude HDFP (15,26), le risque de biais de randomisation a été jugé incertain, par le peu d'information disponible sur la méthode de génération de la séquence de randomisation. Les risques de biais de détection et de performance ont quant à eux été jugés élevés par l'absence d'insu entre investigateur et patient mais aussi durant l'enregistrement des événements.

Concernant l'étude HOT (4,5,27), le biais de performance a été jugé élevé du fait de l'absence d'insu entre l'investigateur responsable de l'administration du traitement et le patient. En revanche le biais de détection a été jugé faible, car l'enregistrement des résultats était en aveugle du groupe de randomisation.

Un simple aveugle a été choisi, dans l'étude MRC 1985 (22) et 1992 (23), pour faciliter l'adaptation de posologie lorsque l'objectif tensionnel n'était pas atteint. Il reste à noter que les critères de jugements objectifs (mortalité, AVC...) ne peuvent être influencés par l'absence de double aveugle. Cela dit, les risques de biais de performance et détection ont

été jugés élevés. Un biais d'attrition a été engendré par l'arrêt du suivi des patients sur des critères non fatal : AVC non fatal, IDM non fatal. Le biais de répartition a été jugé incertain car la procédure d'allocation des traitements n'est pas décrite. Ces points sont en accord avec d'autres auteurs (182).

L'étude SCOPE (13,35), présente un biais d'attrition, au sens strict, du fait d'un nombre de sujets inclus dans l'analyse différent de celui lors de l'étape de la randomisation (4937 vs 4964). En pondérant cet item selon les critères de CCTARB (28,29), le biais d'attrition est jugé faible car les raisons d'un manque de patients ne dépendent pas des événements mesurés. Dans un centre, 14 patients n'ont jamais reçu de traitement et 13 patients présentaient, concernant leurs données, un défaut dans le recueil de leurs caractéristiques de base. Ce dernier défaut, si non pris en compte, aurait pu avoir une conséquence sur l'appariement et entraîner ainsi un biais de confusion. Deuxièmement, il reste à remarquer l'absence de véritable groupe placebo, puisque les patients de ce groupe pouvaient être traités par diurétique thiazidique dès le début de l'étude, s'ils prenaient antérieurement un traitement et également recevoir un traitement antihypertenseur de n'importe quelle classe (sauf IEC ou ARA2) au cours de l'essai, en troisième étape thérapeutique, si leur tension artérielle dépassait 160/90mmHg. Ces deux points sont identiques dans le groupe traitement actif et placebo (Annexe 3). Le groupe placebo est donc valide pour nos critères et n'entraîne pas de biais.

Dans l'étude STOP (36), le biais répartition a été jugé incertain devant le peu d'information disponible sur la procédure d'allocation des traitements.

Figure 3 : Représentation graphique en pourcentage, de chaque risque de biais, pour l'ensemble des études incluses.

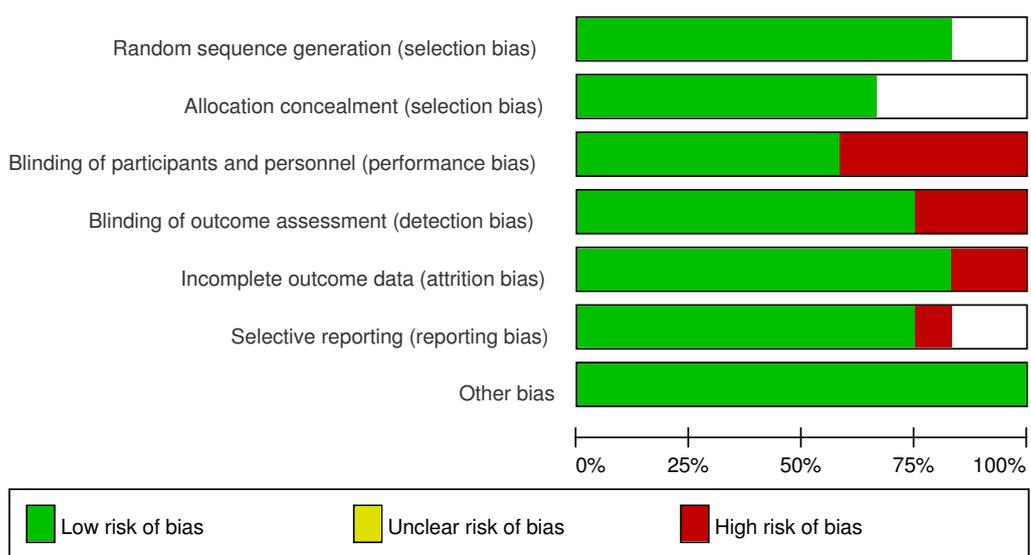


Figure 4 : Risque de biais, représenté pour chaque étude incluse

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CAMELOT 2004	+	+	+	+	+	+	+
DUTCH TIA 1993	+	+	+	+	+	+	+
EWPHE 1985			+	+	+	+	+
HDFP 1979		+	-	-	+	+	+
HEP 1986	+	+	-	+	+	-	+
HOT 1998	+	+	-	+	+	+	+
MRC 34-64 1985	+		-	-	-		+
MRC 65-74 1992	+		-	-	-		+
SCOPE 2003	+	+	+	+	+	+	+
SHEP 1991	+	+	+	+	+	+	+
STOP 1991	+		+	+	+	+	+
SYST-EUR 1997	+	+	+	+	+	+	+

3.4 Résultats de chaque étude

Les résultats, pour chaque critère de jugement considéré, présents dans chaque étude, sont reportés dans les Forest Plots dans les Annexes 8 à 11, sous forme de risque relatif (RR) ainsi que leurs intervalles de confiance (IC), ainsi que les différents tests d'hétérogénéité intra et inter sous-groupe.

3.4.1 Méta-analyse regroupant les études : Traitement actif vs placebo ou absence de traitement (groupe 1)

3.4.1.1 Décès

Neuf des dix études sélectionnées décrivent le critère « Décès » (mortalité toutes causes) dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,97 (IC 95% [0,84-1,11]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,45$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,92 (IC 95% [0,84-1,00]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,54$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,53$).

3.4.1.2 Mortalité Cardiovasculaire

Neuf des dix études sélectionnées décrivent le critère « Mortalité cardiovasculaire » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,92 (IC 95% [0,76-1,11]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,58$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,83 (IC 95% [0,73-0,94]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,47$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,39$).

3.4.1.3 Infarctus du myocarde mortel

Sept des dix études sélectionnées décrivent le critère « Infarctus du myocarde mortel » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,88 (IC 95% [0,66-1,15]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,48$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,83 (IC 95% [0,69-0,99]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,72$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,69$).

3.4.1.4 Événements coronariens majeurs

Six des dix études sélectionnées décrivent le critère « Événement coronariens majeurs » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,84 (IC 95% [0,64-1,11]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,16$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,82 (IC 95% [0,72-0,93]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,81$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est significatif ($p = 0,88$).

3.4.1.5 Evénements cardiovasculaires majeurs

Neuf des dix études sélectionnées décrivent le critère « Evénements cardiovasculaires majeurs » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,90 (IC 95% [0,79-1,02]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,35$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,77 (IC 95% [0,71-0,84]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,27$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est significatif ($p = 0,06$).

3.4.1.6 AVC

Sept des dix études sélectionnées décrivent le critère « AVC » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,79 (IC 95% [0,61-1,03]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,38$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,57 (IC 95% [0,46-0,70]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p = 0,04$) et $I^2 = 54\%$. Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est significatif ($p = 0,06$).

Du fait de la significativité du test d'hétérogénéité pour le sous-groupe non-fumeur, le dévoilant ainsi comme non homogène, il a été réalisé une analyse de sensibilité par le retrait de l'étude STOP (36). Cette étude a été désignée comme mentionné dans la partie méthodologie, paragraphe « 2.8.4 Analyse de sensibilité ».

Dans l'analyse de sensibilité, six des dix études sélectionnées décrivent le critère AVC, dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,79 (IC 95% [0,58-1,07]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,27$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,63 (IC 95% [0,54-0,74]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,30$) et $I^2 = 17\%$. Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,2$).

3.4.1.7 AVC mortel

Neuf des dix études sélectionnées décrivent le critère « AVC Mortel » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe Fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,69 (IC 95% [0,51-0,93]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,18$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,80 (IC 95% [0,51-1,25]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,8$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,61$).

3.4.1.8 AVC non mortel

Huit des dix études sélectionnées décrivent le critère « AVC non mortel » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,76 (IC 95% [0,57-1,01]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,43$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,59 (IC 95% [0,49-0,71]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,28$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,14$).

3.4.2 Méta-analyse regroupant les études : Intensification thérapeutique vs Traitement standard (groupe 2)

3.4.2.1 Décès

Les deux études sélectionnées décrivent le critère « Décès (mortalité toutes causes) » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe Fumeur, le risque relatif (RR) est de 1,26 (IC 95% 0,53-2,99) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p < 0,0001$) et $I^2 = 94\%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,86 (IC 95% [0,75-0,99]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,62$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,39$).

3.4.2.2 Mortalité Cardiovasculaire

Les deux études sélectionnées décrivent le critère « Mortalité cardiovasculaire » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 1,41 (IC 95% [0,42-4,72]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p < 0,0008$) et $I^2 = 91\%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,29 (IC 95% [0,09-0,95]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p < 0,00001$) et $I^2 = 97\%$. Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est significatif ($p = 0,07$).

3.4.2.3 Evénements cardiovasculaires majeurs

Les deux études sélectionnées décrivent le critère « Evénements cardiovasculaires majeurs » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe Fumeur, le risque relatif (RR) est de 1,11 (IC 95% [0,49-2,53]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p < 0,0001$) et $I^2 = 94\%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,81 (IC 95% [0,72-0,92]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,65$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,46$).

3.4.2.4 AVC

Les deux études sélectionnées décrivent le critère « AVC » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 1,20 (IC 95% [0,31-4,64]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,0004$) et $I^2 = 92\%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,78 (IC 95% [0,58-1,06]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p = 0,15$) et $I^2 = 51\%$. Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,55$).

3.4.3 Méta-analyse totale regroupant l'ensemble des études (groupe 3)

3.4.3.1 Décès

Onze des douze études sélectionnées décrivent le critère « Décès » (mortalité toutes causes) dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,99 (IC 95% [0,82-1,20]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p = 0,009$) et $I^2 = 57 \%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,90 (IC 95% [0,84-0,97]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,65$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,35$).

3.4.3.2 Mortalité Cardiovasculaire

Onze des douze études sélectionnées décrivent le critère « Mortalité » cardiovasculaire dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,95 (IC 95% [0,75-1,19]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p = 0,06$) et $I^2 = 44 \%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,83 (IC 95% [0,75-0,92]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,66$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,33$).

3.4.3.3 Infarctus du myocarde mortel

Huit des douze études sélectionnées décrivent le critère « Infarctus du myocarde mortel » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,87 (IC 95% [0,70-1,07]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,59$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,85 (IC 95% [0,73-0,99]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,75$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,88$).

3.4.3.4 Événements coronariens majeurs

Sept des douze études sélectionnées décrivent le critère « Événement coronariens majeurs » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,83 (IC 95% [0,68-1,03]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,15$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,82 (IC 95% [0,73-0,92]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,89$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est significatif ($p = 0,88$).

3.4.3.5 Événements cardiovasculaires majeurs

Onze des douze études sélectionnées décrivent le critère « Événements cardiovasculaires majeurs » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,91 (IC 95% [0,77-1,07]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p = 0,005$) et $I^2 = 60 \%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,78 (IC 95% [0,73-0,84]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,40$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,12$).

3.4.3.6 AVC

Neuf des douze études sélectionnées décrivent le critère « AVC » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,86 (IC 95% [0,62-1,20]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p = 0,01$) et $I^2 = 58 \%$. Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,62 (IC 95% [0,51-0,74]) et le test d'hétérogénéité est significatif ($p = 0,01$) et $I^2 = 60 \%$. Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est significatif ($p = 0,09$).

3.4.3.7 AVC mortel

Dix des douze études sélectionnées décrivent le critère « AVC Mortel » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe Fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,66 (IC 95% [0,50-0,87]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,18$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,74 (IC 95% [0,51-1,08]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,85$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,62$).

3.4.3.8 AVC non mortel

Neuf des douze études sélectionnées décrivent le critère « AVC non mortel » dans leurs résultats. Dans le sous-groupe fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,74 (IC 95% [0,59-0,94]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,52$). Dans le sous-groupe non-fumeur, le risque relatif (RR) est de 0,60 (IC 95% [0,52-0,71]) et le test d'hétérogénéité est non significatif ($p = 0,36$). Le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes est non significatif ($p = 0,39$).

3.5 Synthèse des résultats

Les tableaux 3-6 résument les différents résultats de la Méta-analyse, pour chaque critère de jugement, pour les deux sous groupes, avec leurs Risques Relatifs et leurs intervalles de confiance, ainsi que les différents tests d'hétérogénéité et d'interaction.

Tableau 3 : Synthèse des résultats, des différents critères de jugement, pour chaque sous-groupe, des essais comparant un traitement actif vs placebo ou absence de traitement et résultats des différents tests d'hétérogénéités et d'interactions.

Critères de jugement	Nombre d'essais étudiant le critère	FUMEURS				NON FUMEURS				TOTAL	
		Nombre de patients inclus pour le critère Traitement / Placebo	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Nombre de patients inclus pour le critère Traitement / Placebo	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Risque Relatif [IC 95%]	Test d'interaction
				p	I ² (%)			p	I ² (%)		p
Décès	9/10	4362 / 4223	0,97 [0,84-1,11]	0,45	0	14935 / 14360	0,92 [0,84-1,00]	0,54	0	0,93 [0,87-1,00]	0,53
Mortalité Cardio-Vasculaire	9/10	4362 / 4223	0,92 [0,76-1,11]	0,58	0	14935 / 14360	0,83 [0,73-0,94]	0,47	0	0,86 [0,77-0,95]	0,39
Infarctus du myocarde mortels	7/10	3675/3691	0,88 [0,66-1,15]	0,48	0	13560/13499	0,83 [0,69-0,99]	0,72	0	0,85 [0,73-0,98]	0,69
Evénements coronariens majeurs	6/10	3599/3624	0,84 [0,64-1,11]	0,16	37	13220/13142	0,82 [0,72-0,93]	0,81	0	0,85 [0,76-0,95]	0,88
Evénements Cardio-Vasculaires majeurs	9/10	4502/4369	0,90 [0,79-1,02]	0,35	0	16856/16250	0,77 [0,71-0,84]	0,27	19	0,81 [0,75-0,88]	<u>0,06</u>
AVC	7/10	3815/3837	0,79 [0,61-1,03]	0,38	7	15481/15119	0,57 [0,46-0,70]	<u>0,04</u>	54	0,63 [0,53-0,75]	0,05
AVC mortels	9/10	4234/4254	0,69 [0,51-0,93]	0,18	0	16210/16137	0,80 [0,51-1,25]	0,8	0	0,73 [0,59-0,90]	0,61
AVC non mortels	8/10	4159/4019	0,76 [0,57-1,01]	0,43	0	16467/15859	0,59 [0,49-0,71]	0,28	19	0,63 [0,54-0,74]	0,14

Tableau 4 : Synthèse des résultats de l'analyse de sensibilité, pour les différents critères de jugement, pour chaque sous-groupe, des essais comparant un traitement actif versus placebo ou absence de traitement, sans STOP et résultats des différents tests d'hétérogénéités et d'interactions.

Critères de jugement	Nombre d'essais étudiant le critère	FUMEURS				NON FUMEURS				TOTAL	
		Nombre de patients inclus pour le critère Traitement / Placebo	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Nombre de patients inclus pour le critère Traitement / Placebo	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Risque Relatif [IC 95%]	Test d'interaction
				P	I ² (%)			P	I ² (%)		P
Décès	8/10	4298 / 4162	0,97 [0,85-1,12]	0,48	0	14193 / 13619	0,93 [0,85-1,02]	0,78	0	0,95 [0,88-1,02]	0,53
Mortalité Cardio-Vasculaire	8/10	4298 / 4162	0,93 [0,77-1,12]	0,60	0	14193 / 13619	0,85 [0,75-0,97]	0,78	0	0,88 [0,75-0,97]	0,46
Infarctus du myocarde mortels	6/10	3611 / 3630	0,90 [0,69-1,17]	0,45	0	12818 / 12758	0,84 [0,70-1,01]	0,61	0	0,86 [0,74-1,00]	0,69
Evénements coronariens majeurs	5/10	3535 / 3563	0,81 [0,59-1,12]	<u>0,09</u>	50	12478 / 12401	0,82 [0,71-0,94]	0,68	0	0,85 [0,75-0,97]	0,97
Evénements Cardio-Vasculaires majeurs	8/10	4438 / 4308	0,90 [0,78-1,03]	0,26	21	16114 / 15509	0,78 [0,72-0,85]	0,32	14	0,82 [0,76-0,89]	<u>0,11</u>
AVC	6/10	3751 / 3776	0,79 [0,58-1,07]	0,27	22	14739 / 14648	0,63 [0,54-0,74]	<u>0,30</u>	17	0,67 [0,53-0,78]	0,2
AVC mortels	8/10	4170 / 4193	0,74 [0,58-0,96]	0,37	7	15468 / 15396	0,79 [0,50-1,25]	0,71	0	0,75 [0,61-0,93]	0,81
AVC non mortels	7/10	4095 / 3958	0,76 [0,55-1,04]	0,31	15	15725 / 15118	0,58 [0,47-0,72]	0,19	31	0,63 [0,53-0,76]	0,19

Tableau 5 : Synthèse des résultats, des différents critères de jugement, pour chaque sous-groupe, des essais comparant une intensification thérapeutique versus traitement standard et résultats des différents tests d'hétérogénéités et d'interactions.

Critères de jugement	Nombre d'essais étudiant le critère	FUMEURS				NON FUMEURS				TOTAL	
		Nombre de patients inclus pour le critère Intensification de traitement / Traitement standard	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Nombre de patients inclus pour le critère Intensification de traitement / Traitement standard	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Risque Relatif [IC 95%]	Test d'interaction
				p	I ²			p	I ²		p
Décès	2/2	4102 / 3120	1,26 [0,53-2,99]	<0,0001	94	13909 / 8599	0,86 [0,75-0,99]	0,62	0	1 [0,76-1,30]	0,39
Mortalité Cardio-Vasculaire	2/2	4102 / 3120	1,41 [0,42-4,72]	<0,0008	91	13909 / 8599	0,29 [0,09-0,95]	<0,00001	97	0,63 [0,25-1,60]	0,07
Evénements Cardio-Vasculaires majeurs	2/2	4102 / 3120	1,11 [0,49-2,53]	<0,0001	94	13909 / 8599	0,81 [0,72-0,92]	0,65	0	0,91 [0,71-1,17]	0,46
AVC	2/2	4102 / 3120	1,20 [0,31-4,64]	0,0004	92	13909 / 8599	0,78 [0,58-1,06]	0,15	51	0,89 [0,59-1,35]	0,55

Abréviation pour les tableaux 3 à 6 :

AVC : Accident Vasculaire Cérébral, IC : Intervalle de Confiance.

Tableau 6 : Synthèse des résultats, des différents critères de jugement, pour chaque sous-groupe, de l'ensemble des essais de cette méta-analyse et résultats des différents tests d'hétérogénéités et d'interactions.

Critères de jugement	Nombre d'essais étudiant le critère	FUMEURS				NON FUMEURS				TOTAL	
		Nombre de patients inclus pour le critère Traitement / Contrôle	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Nombre de patients inclus pour le critère Traitement / Contrôle	Risque Relatif [IC 95%]	Test d'hétérogénéité		Risque Relatif [IC 95%]	Test d'interaction
				p	I ² (%)			p	I ² (%)		p
Décès	11/12	8464 / 7343	0,99 [0,82-1,20]	0,009	57	28844 / 22959	0,90 [0,84-0,97]	0,65	0	0,94 [0,86-1,02]	0,35
Mortalité Cardio-Vasculaire	11/12	8464 / 7343	0,95 [0,75-1,19]	0,06	44	28844 / 22959	0,83 [0,75-0,92]	0,66	0	0,87 [0,78-0,96]	0,33
Infarctus du myocarde mortels	8/12	5791 / 5814	0,87 [0,70-1,07]	0,59	0	16929 / 16831	0,85 [0,73-0,99]	0,75	0	0,86 [0,76-0,97]	0,88
Evénements coronariens majeurs	7/12	5715 / 5747	0,83 [0,68-1,03]	0,15	36	16589 / 16474	0,82 [0,73-0,92]	0,89	0	0,83 [0,76-0,91]	0,88
Evénements Cardio-Vasculaires majeurs	11/12	8604 / 7489	0,91 [0,77-1,07]	0,005	60	30765 / 24849	0,78 [0,73-0,84]	0,40	5	0,83 [0,76-0,90]	0,12
AVC	9/12	7917 / 6957	0,86 [0,62-1,20]	0,01	58	29390 / 23718	0,62 [0,51-0,74]	0,01	60	0,69 [0,58-0,82]	0,09
AVC mortels	10/12	6350 / 6377	0,66 [0,50-0,87]	0,18	29	19579 / 19469	0,74 [0,51-1,08]	0,85	0	0,69 [0,57-0,84]	0,62
AVC non mortels	9/12	6275 / 6142	0,74 [0,59-0,94]	0,52	0	19836 / 19191	0,60 [0,52-0,71]	0,36	10	0,64 [0,56-0,73]	0,39

4 DISCUSSION

L'objectif principal était d'étudier l'effet du traitement antihypertenseur chez les patients fumeurs et notamment de discuter l'intérêt d'une intensification du traitement.

4.1 Résumé des résultats

4.1.1 Recherche d'interaction

Les résultats de la méta-analyse permettent de conclure à une interaction qualitative, statistiquement significative, entre l'effet du traitement antihypertenseur et l'effet du tabac, pour le critère de jugement « Événements cardiovasculaires majeurs » (ECVM), dans le groupe traitement actif versus placebo (Forest plot 8.5).

Pour ce critère, les deux sous-groupes sont bien homogènes, avec $p > 0,1$ pour leur test d'hétérogénéité respectif. L'effet des diverses stratégies antihypertensives versus placebo, dans le sous-groupe fumeur, est responsable d'une réduction non significative des ECVM (RR= 0,90 et IC 95% [0,79-1,02]). Tandis que dans le sous-groupe non-fumeur, l'effet des diverses stratégies antihypertensives vs placebo, est responsable d'une réduction significative des ECVM (RR= 0,77 et IC 95% [0,71-0,84]). Le test d'interaction entre les sous-groupes est significatif ($p=0,06$).

Une interaction qualitative, statistiquement significative, signifie que l'effet du traitement antihypertenseur chez les sujets soumis à l'exposition tabagique n'est pas identique à l'effet produit chez le sujet non fumeur. Un test d'interaction retrouvé significatif pour un seul critère de jugement et non significatif pour la plupart des autres critères peut traduire un manque de puissance statistique pour les autres critères..

Concernant le groupe « intensification thérapeutique vs traitement standard » aucune interprétation n'est raisonnablement envisageable concernant les tests d'interaction du fait d'une hétérogénéité au sein de l'ensemble des sous-groupes fumeurs. Avec seulement deux études incluses dans la méta-analyse, une analyse de sensibilité n'est pas réalisable. Un défaut de puissance statistique est probable du fait du faible nombre d'études incluses.

Le regroupement de l'ensemble des études met en avant deux résultats. Premièrement la significativité du test d'interaction pour le critère AVC (Forest plot 11.6), mais avec une hétérogénéité au sein des sous-groupes. Deuxièmement un test d'interaction non significatif de peu ($p=0,12$), pour le critère ECVM (Forest plot 11.5), mais avec une hétérogénéité au sein du sous-groupe fumeur.

Il reste à noter que la non mise en évidence de différence, via la non significativité des différents tests d'interaction, sur des sous-groupes homogènes, ne peut être assimilée à une absence d'effet.

4.1.2 Effet sur les critères de jugement clinique chez les fumeurs

Les résultats de la méta-analyse mettent aussi en avant, pour seulement un des huit critères de jugement, une réduction statistiquement significative de l'incidence des AVC mortels, pour les patients fumeurs activement traités, comparé aux fumeurs traités par placebo, avec un RR = 0,69 et IC 95% [0,51-0,93] et un test d'hétérogénéité non significatif ($p = 0,18$).

Ainsi, une réduction statistiquement significative concernant les AVC mortels, pourrait permettre de conclure que l'efficacité du traitement antihypertenseur est prouvée. Mais avec un seul résultat significatif, l'interprétation reste à considérer avec prudence.

L'effet délétère de l'intensification thérapeutique chez le fumeur, constaté dans l'étude HOT (4,5,27) et qui avait justifié ce travail, ne peut-être ici validé, avec seulement deux études incluses. En revanche, l'effet d'une intensification thérapeutique chez le fumeur, semble discordant entre l'étude HDFP (15,26) et l'étude HOT (4,5,27), si l'on s'en réfère aux Forests plots 10.1 à 10.4 en annexe 10. L'une des deux études a probablement des résultats imputables au hasard.

Le rassemblement des différentes études met en évidence une réduction statistiquement significative de l'incidence des AVC non-mortels, pour les patients fumeurs traités, comparé aux fumeurs dans le groupe contrôle, avec un RR = 0,74 et IC 95% [0,59-0,94] et un test d'hétérogénéité non significatif ($p = 0,52$).

4.2 Limites et potentiels biais

En dépit des nombreux avantages associés à la méta-analyse, cette méthode de synthèse comporte aussi des limites.

La première limite concerne la sélection des essais publiés uniquement en Anglais. Ce choix a été fait pour une question de commodité mais cela peut très certainement être à l'origine d'un biais de sélection des essais. La deuxième limite concernant la sélection, tient du fait que seuls les essais issus de revue à comité de lecture ont été inclus, pouvant ainsi engendrer un biais de publication.

Ce biais s'explique par le fait que les études publiées ne représentent pas nécessairement toutes les études rigoureuses d'un domaine. Il a été démontré que les études présentant des résultats positifs et significatifs sont plus susceptibles d'être soumises et publiées que les études dont les résultats sont négatifs ou non significatifs (183–186). Afin d'évaluer ce biais et d'ajuster son influence au sein de la méta-analyse, il a été utilisé la méthode graphique simple du « Funnel plot » (Annexe 12 et 13). Il existe donc un biais de publication pour le critère « Infarctus du myocarde mortel » dans le groupe 1, en revanche, avec seulement deux études, dans le groupe 2, il ne peut pas s'interpréter.

Une autre limite tient du fait que les essais inclus variaient à plusieurs égards, notamment dans les populations d'essai, les comorbidités de base, les différents traitements administrés, la durée du suivi, etc... Ses différences méthodologiques sont ainsi à l'origine

de l'hétérogénéité au sein des sous-groupes. Pour la mesure de l'interaction, il était donc indispensable d'avoir des groupes homogènes. Ainsi, les tests d'hétérogénéité réalisés dans le groupe traitement actif versus placebo ont été non significatifs, sauf pour le critère « AVC » dans le sous-groupe non-fumeur, qui a ainsi conduit à la réalisation d'une analyse de sensibilité, par le retrait de l'étude STOP (36), qui présentait des résultats différents des autres études, selon l'aide graphique apportée par le Forest Plot 8.6 (Annexe 8). Le test d'interaction nouvellement calculé était interprétable, mais au final non significatif.

Du fait justement d'une grande variabilité au sein des différentes études incluses, il s'est révélé délicat d'identifier un facteur d'hétérogénéité au sein de l'étude STOP (36). En prévision d'une hétérogénéité au sein des sous-groupes, il a été préalablement choisi dans l'analyse statistique un modèle d'effet aléatoire. Malheureusement, cela n'a pas suffi à garantir une homogénéité pour tous les sous-groupes de chaque critère. De principe, il a été réalisé cette analyse de sensibilité, en retirant l'étude STOP (36), pour tous les critères de jugement (Tableau 4 et Forests Plots en Annexe 9). Au final, aucune interaction nouvelle ne s'est révélée significative, mais cela a même contribué à rendre non significative l'interaction concernant le critère « ECVM » et à rendre hétérogène le sous-groupe fumeur pour le critère « Événement coronariens majeurs », par une très probable perte de puissance. Cette analyse de sensibilité étendue à tous les critères est d'autant plus délicate d'interprétation, car si l'étude STOP (36) est retirée de tous les critères, cela sous-entend qu'il y aurait un facteur d'hétérogénéité qui devrait être identifié et si celui-ci est présent dans d'autres études, celles-ci devraient également être retirées. Ceci explique que les résultats du tableau 4 et les Forest Plots en Annexe 9, hormis pour le critère « AVC », n'ont pas été commentés dans la partie « résultat » mais simplement évoqués ici, dans la partie « discussion ».

Une limite s'applique à l'extraction des données et calculs à partir de HOT (4), qui n'ont pas pu être confirmés par les auteurs.

Dans les stratégies antihypertensives de certaines études, il est mentionné l'utilisation de certaines molécules ne faisant actuellement plus partie des recommandations, comme la Methyldopa (14,21–23,34), Reserpine (15,24,26), Hydralazine (15,26) et Guanethidine (22,23). Cela constitue également une limite.

Au sein des différents sous-groupes de cette méta-analyse, un déséquilibre dans la distribution des facteurs pronostiques influençant les critères de jugement d'intérêt entre les groupes de traitement peut survenir. La raison principale de ce déséquilibre, qui est fréquent dans les analyses post-hoc, est ici, l'absence de stratification de l'attribution des traitements pour les sous-groupes fumeurs et non fumeurs. Un probable biais de confusion n'est donc pas à écarter, car dans aucune des études incluses, l'analyse en sous groupe fumeur, n'a été planifiée *a priori*, avec calcul du nombre de sujets nécessaire à inclure prévoyant un sous-groupe, description de la méthode pour tester l'interaction et stratification après l'inclusion mais avant l'analyse statistique.

Une autre limite qui s'applique à cette méta-analyse résulte du fait que les analyses statistiques ont été faites à partir de données agrégées et non des données individuelles. L'utilisation de telles données permettraient sans doute de résoudre le problème

d'hétérogénéité au sein des sous-groupes, notamment dans le groupe « intensification thérapeutique vs traitement standard » et dans le groupe rassemblant les différentes études.

En méta-analyse, les analyses en sous-groupes font courir, comme dans un essai clinique, le risque de l'inflation non contrôlée de l'erreur de première espèce α . La multiplication des tests statistiques (un par sous-groupe) augmente la probabilité d'obtenir un test significatif uniquement par hasard. Le seul résultat significatif au test d'interaction, pour le critère de jugement « ECVM », peut-être considéré comme d'interprétation délicate, car il est impossible de savoir si ce test révèle une interaction réelle ou s'il s'agit simplement d'un artefact lié à la répétition des tests.

Cette méta-analyse a regroupé des essais de qualité variable, via les critères CCTARB (28,29), ainsi le risque de biais de l'ensemble pourrait être considéré comme modéré ce qui pourrait tendre à une surestimation de l'effet.

Le biais lié au poids des études survient lorsqu'il est attribué un poids égal à toutes les études incluses, indépendamment de leur qualité. Une telle décision peut faire en sorte que des études comportant plus de limites aient autant de poids dans le calcul des grandeurs d'effet que les études plus robustes. Pour s'affranchir de ce biais, les études incluses dans cette méta-analyse, ont été pondérées sur la taille de l'échantillon, entraînant, en un effet moyen plus faible mais plus fiable. (187).

Une dernière limite importante à ce travail est que chacune des étapes n'a pu être faite et vérifiée que par une seule et même personne.

4.3 Conclusion

Il n'est donc pas possible à ce jour, de statuer sur l'efficacité des antihypertenseurs chez les patients fumeurs, ainsi que de l'intérêt d'une intensification thérapeutique, pour plusieurs raisons. Tout d'abord du fait des nombreux biais et limites qui sont présents dans ce travail. Mais également du fait d'un manque de puissance, par le faible nombre d'études incluses, qui ne rend que trop délicate l'interprétation d'un seul test d'interaction véritablement significatif, pour le critère de jugement « ECVM », ainsi que l'unique résultat sur le critère de jugement « AVC mortels » chez le fumeur, dans le groupe traitement actif vs placebo et l'unique résultat sur le critère de jugement « AVC non-mortels » chez le fumeur, dans le groupe traité vs contrôle.

La question de l'hétérogénéité dans les différents sous-groupes, soit du groupe intensification thérapeutique vs traitement standard soit dans le groupe rassemblant toutes les études, rend l'interprétation des tests d'interaction impossible. Pour statuer, il faudrait très certainement faire l'analyse sur des données individuelles et non agrégées comme il a été fait ici.

Au final, nous pensons qu'il n'y a pas lieu d'éditer des recommandations spécifiques chez le patient fumeur, comme c'est le cas dans les recommandations européennes sur la prise en charge du patients hypertendus (2).

5 BIBLIOGRAPHIE

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet Lond Engl.* 2002 Nov 2;360(9343):1347–60.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul 21;34(28):2159–219.
3. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet Lond Engl.* 2003 Sep 13;362(9387):847–52.
4. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. 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 Apr;21(4):797–804.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1998 Jun 13;351(9118):1755–62.
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
7. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med.* 2001 Dec 4;135(11):982–9.
8. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *J Hypertens.* 1998 Feb;16(2):127–37.
9. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2016 Mar;387(10022):957–67.
10. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Coope J, Cutler J, Ekblom T, et al. INDANA: a meta-analysis on individual patient data in hypertension. Protocol and preliminary results. *Therapie.* 1995 Aug;50(4):353–62.
11. Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertens.* 1996 Jan;10(1):1–8.

13. Home - MeSH - NCBI [Internet]. [cited 2016 oct 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>
13. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press*. 2005;14(1):31–7.
14. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, de Leeuw P, et al. Influence of antihypertensive drug treatment on morbidity and mortality in patients over the age of 60 years. European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE) results: sub-group analysis on entry stratification. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. 1986 Dec;4(6):S642-647.
15. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors. *Prev Med*. 1985 May;14(3):312–35.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2217–25.
17. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke J Cereb Circ*. 1993 Apr;24(4):543–8.
18. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet Lond Engl*. 1997 Sep 13;350(9080):757–64.
19. Staessen JA. Subgroup and Per-Protocol Analysis of the Randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1998 Aug 10;158(15):1681.
20. Staessen JA, Thijs L, Celis H, Gasowski J, Wang JG, Fagard RH, et al. Dihydropyridine calcium-channel blockers for antihypertensive treatment in older patients--evidence from the Systolic Hypertension in Europe Trial. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 2001 Dec;91(12):1060–8.
21. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J Clin Res Ed*. 1986 Nov 1;293(6555):1145–51.
22. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J Clin Res Ed*. 1985 Jul 13;291(6488):97–104.
23. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992 Feb 15;304(6824):405–12.
24. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255–64.

25. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet Lond Engl.* 1991 Nov 23;338(8778):1281–5.
26. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA.* 1979 Dec 7;242(23):2562–71.
27. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study: *J Hypertens.* 2001 Jun;19(6):1149–59.
28. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training* [Internet]. [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://training.cochrane.org/handbook>
29. Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias [Internet]. [cited 2017 Feb 14]. Available from: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm
30. *Review Manager (RevMan) [Computer program].* Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
31. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ.* 1997 Dec 6;315(7121):1533–7.
32. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
33. Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A. Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques. Chapitre 24: Hétérogénéité et analyse en sous-groupes. [Internet]. 1997 [cited 2017 Mar 7]. Available from: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/chap24.pdf>
34. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet Lond Engl.* 1985 Jun 15;1(8442):1349–54.
35. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003 May;21(5):875–86.
36. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekblom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *The Lancet.* 1991 Nov;338(8778):1281–5.
37. Sahle BW, Owen AJ, Krum H, Reid CM, on behalf of the Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Incidence of heart failure in 6083 elderly hypertensive patients: the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2): Incidence of HF in elderly hypertensive patients. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan;18(1):38–45.

38. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24;54(22):2023–31.
39. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res*. 2015 Jan;38(1):89–96.
40. Black HR. Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA*. 2003 Apr 23;289(16):2073.
41. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens*. 1987 Oct;5(5):561–72.
42. Okin PM, Bang CN, Wachtell K, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlöf B, et al. Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Apr;6(2):243–51.
43. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, Olsson G, Barber HJ, Eliasson K, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 1991 Apr;17(4):579–88.
44. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, Elmfeldt D, Warnold I, Barber H, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY Study. *Am J Hypertens*. 1991 Feb;4(2 Pt 1):151–8.
45. Tuomilehto J, Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Elmfeldt D, Berglund G. Coronary artery disease can be prevented by antihypertensive therapy: experiences from the MAPHY Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 7:S75-76.
46. Tuomilehto J, Wikstrand J, Olsson G, Elmfeldt D, Warnold I, Barber H, et al. Decreased coronary heart disease in hypertensive smokers. Mortality results from the MAPHY study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 1989 Jun;13(6 Pt 2):773–80.
47. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA*. 1988 Apr 1;259(13):1976–82.
48. Lindholm LH, Hansson L, Dahlöf B, Ekblom T, Hedner T, De Faire U, et al. The Swedish Trial in old patients with hypertension-2 (STOP-hypertension-2): a progress report. *Blood Press*. 1996 Sep;5(5):300–4.
49. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006 Nov;24(11):2163–8.

50. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press*. 2016 Mar 3;25(2):83–92.
51. Weijnenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens*. 1996 Oct;14(10):1159–66.
52. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The Role of Diastolic Blood Pressure When Treating Isolated Systolic Hypertension. *Arch Intern Med*. 1999 Sep 27;159(17):2004.
53. Barraclough M, Weddel JM. Control of moderately raised blood pressure. Report of a co-operative randomized controlled trial. *Br Med J*. 1973 Aug 25;3(5877):434–6.
54. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *The Lancet*. 1970 Mar;295(7645):485–9.
55. Effect of Antihypertensive Treatment on Stroke Recurrence: Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. *JAMA*. 1974 Jul 22;229(4):409.
56. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1748–54.
57. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Herzog H, Kelsey SF, Kuller LH. Morbidity, mortality, and antihypertensive treatment effects by extent of atherosclerosis in older adults with isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1995 Aug;26(8):1319–24.
58. Siegel D, Kuller L, Lazarus NB, Black D, Feigal D, Hughes G, et al. Predictors of cardiovascular events and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program pilot project. *Am J Epidemiol*. 1987 Sep;126(3):385–99.
59. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The Effect of the Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor Zofenopril on Mortality and Morbidity after Anterior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1995 Jan 12;332(2):80–5.
60. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E, SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1862–8.
61. Sprackling ME, Mitchell JR, Short AH, Watt G. Blood pressure reduction in elderly: a randomised controlled trial of methyldopa. *Br Med J Clin Res Ed*. 1981 Oct 31;283(6300):1151–3.
62. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA*. 1993 Aug 11;270(6):713–24.

63. Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension: Results in Patients With Diastolic Blood Pressures Averaging 115 Through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967 Dec 11;202(11):1028–34.
64. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970 Aug 17;213(7):1143–52.
65. Wolff FW, Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension results of a controlled study. *J Chronic Dis*. 1966 Mar;19(3):227–40.
66. Miettinen TA. Multifactorial Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in Middle-aged Men: Risk Factor Changes, Incidence, and Mortality. *JAMA*. 1985 Oct 18;254(15):2097.
67. Wilhelmsen L. Establishing the effect of antihypertensive treatment on coronary morbidity and mortality. *J Hum Hypertens*. 1989 Dec;3 Suppl 2:41–46; discussion 47.
68. Dollery C. Diuretic agents and beta-blockers in the treatment of hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1989 May;13(5 Suppl):162-65.
69. Furberg CD, Cutler JA. Diuretic agents versus beta-blockers. Comparison of effects on mortality, stroke, and coronary events. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1989 May;13(5 Suppl):157-61.
70. Sun M, Zhou H, Jia Z. [Prevention and treatment of stroke after hypertension for ten years in Hunan Province]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1997 May;36(5):312–4.
71. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet Lond Engl*. 1993 Oct 2;342(8875):821–8.
72. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet Lond Engl*. 1995 Mar 18;345(8951):686–7.
73. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 1999 Jan 2;353(9146):9–13.
74. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001 Aug;3(4):469–79.
75. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond Engl*. 2003 Sep 6;362(9386):782–8.
76. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet Lond Engl*. 1994 May 7;343(8906):1115–22.

77. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation*. 1997 Dec 16;96(12):4239–45.
78. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851–60.
79. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J-L, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 1;138(7):542–9.
80. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456–67.
81. The Lopressor Intervention Trial: multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. Lopressor Intervention Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1987 Oct;8(10):1056–64.
82. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, Elkayam U, Geltman EM, Greenberg B, et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation*. 2000 Feb 22;101(7):758–64.
83. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009 Nov;32(11):1032–40.
84. Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, et al. Effect of Amlodipine on the Survival of Patients With Severe Chronic Heart Failure Due to a Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013 Aug;1(4):308–14.
85. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J*. 2015 Apr 1;36(15):915–23.
86. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1892–903.
87. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 1978 Mar 30;304:267–92.

88. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667–75.
89. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2004 Sep 4;364(9437):849–57.
90. ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 10;364(10):928–38.
91. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. 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 Lond Engl*. 2007 Sep 8;370(9590):829–40.
92. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204–13.
93. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness: Main Results From the -Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1721–6.
94. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4;351(19):1941–51.
95. A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1659–67.
96. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982 Mar 26;247(12):1707–14.
97. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Morbidity results. *JAMA*. 1983 Nov 25;250(20):2814–9.
98. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2001 May 5;357(9266):1385–90.
99. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet Lond Engl*. 2003 Sep 6;362(9386):767–71.
100. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond Engl*. 2003 Sep 6;362(9386):772–6.

101. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2618–26.
102. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet Lond Engl*. 2003 Sep 6;362(9386):759–66.
103. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81.
104. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the Early Administration of Enalapril on Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (Consensus II). *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):678–84.
105. Rengo F, Carbonin P, Pahor M, De Caprio L, Bernabei R, Ferrara N, et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: Results of the calcium antagonist reinfarction italian study (CRIS). *Am J Cardiol*. 1996 Feb;77(5):365–9.
106. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II — DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990 Oct;66(10):779–85.
107. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2008 Oct 18;372(9647):1394–402.
108. Tillin T, Orchard T, Malm A, Fuller J, Chaturvedi N. The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the DIabetic RETinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *J Hypertens*. 2011 Jul;29(7):1457–62.
109. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1551–62.
110. Kanamasa K, Kimura A, Miyataka M, Takenaka T, Ishikawa K. Incidence of cancer in postmyocardial infarction patients treated with short-acting nifedipine and diltiazem. Secondary Prevention Group. *Cancer*. 1999 Mar 15;85(6):1369–74.
111. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol*. 2000 Aug 1;86(3):275–9.
112. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and

- without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol.* 1991 Aug 15;68(5):429–33.
113. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group*. The Effect of Diltiazem on Mortality and Reinfarction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1988 Aug 18;319(7):385–92.
 114. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010 Apr 22;362(16):1477–90.
 115. Dens JA, Desmet WJ, Coussement P, De Scheerder IK, Kostopoulos K, Kerdsinchai P, et al. Usefulness of nisoldipine for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (results of the NICOLE study). *Am J Cardiol.* 2001 Jan;87(1):28–33.
 116. Dens JA. Long term effects of nisoldipine on the progression of coronary atherosclerosis and the occurrence of clinical events: the NICOLE study. *Heart.* 2003 Aug 1;89(8):887–92.
 117. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008 Apr 10;358(15):1547–59.
 118. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Aug;36(2):438–43.
 119. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004 Nov 11;351(20):2058–68.
 120. Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens.* 2008 Jul;26(7):1487–96.
 121. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation.* 2000 Sep 26;102(13):1503–10.
 122. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WMT, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004 Nov 2;110(18):2809–16.
 123. Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1225–37.

124. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2001 May 1;87(9):1058–63.
125. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861–9.
126. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011 Mar 10;364(10):907–17.
127. Flather MD. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2004 Dec 1;26(3):215–25.
128. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*. 1996 Dec 18;276(23):1886–92.
129. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997 Jul 16;278(3):212–6.
130. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):685–91.
131. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293–302.
132. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*. 1996 Oct;14(10):1237–45.
133. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med*. 1980 Nov;69(5):725–32.
134. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 21;333(25):1670–6.
135. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Sep 27;372(9644):1174–83.

136. Smith WM. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. *Circ Res.* 1977 May;40(5 Suppl 1):I98-105.
137. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet Lond Engl.* 1980 Jun 14;1(8181):1261–7.
138. Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. The Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study. *Circulation.* 1984 Apr;69(4):668–76.
139. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 2000 May 6;355(9215):1575–81.
140. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P, DIABHYCAR Study Group (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):855–60.
141. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005 Dec;23(12):2157–72.
142. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A, FEVER Study Group. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens.* 2010 Oct;28(10):2016–25.
143. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A, for the FEVER Study Group. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J.* 2011 Jun 2;32(12):1500–8.
144. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. 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 Jan 20;342(3):145–53.
145. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet Lond Engl.* 2000 Jan 22;355(9200):253–9.
146. Dagenais GR, Yi Q, Lonn E, Sleight P, Ostergren J, Yusuf S, et al. Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2005 Feb;12(1):75–81.
147. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in

- Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens*. 1985 Aug;3(4):379–92.
148. Bühler FR, Vesanen K, Watters JT, Bolli P. Impact of smoking on heart attacks, strokes, blood pressure control, drug dose, and quality of life aspects in the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension. *Am Heart J*. 1988 Jan;115(1 Pt 2):282–8.
 149. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl*. 1999 Jun 12;353(9169):2001–7.
 150. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1295–302.
 151. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-Induced Reduction in Mortality and Reinfarction in Patients Surviving Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1981 Apr 2;304(14):801–7.
 152. Gundersen T, Kjeksus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1983 Jun;6(3):285–90.
 153. Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoreceptor blockade using practolol. A multicentre international study. *Br Med J*. 1975 Sep 27;3(5986):735–40.
 154. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 29;358(9287):1033–41.
 155. Woodward M, Lowe GDO, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2143–7.
 156. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):669–77.
 157. Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, Moyé LA, Gersh BJ, Rutherford JD, et al. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2010 Oct 1;106(7):911–6.
 158. Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, et al. Risk Factors for Stroke and Type of Stroke in Persons With Isolated Systolic Hypertension. *Stroke*. 1998 Jul 1;29(7):1333–40.

159. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*. 1998 Dec;16(12 Pt 1):1823–9.
160. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):211–20.
161. Wang JG, Staessen JA, Fagard R, Gong L, Liu L, Systolic Hypertension in China (Syst-China) Trial Collaborative Group. Risks of smoking in treated and untreated older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2001 Feb;19(2):187–92.
162. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1893–906.
163. Anderson RE, Pfeffer MA, Thune JJ, McMurray JJV, Califf RM, Velazquez E, et al. High-risk myocardial infarction in the young: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):706–11.
164. Estacio R, Coll J, Tran Z, Schrier R. Effect of Intensive Blood Pressure Control With Valsartan on Urinary Albumin Excretion in Normotensive Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Hypertens*. 2006 Dec;19(12):1241–8.
165. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1982 Sep 24;248(12):1465–77.
166. Cutler JA, Neaton JD, Hulley SB, Kuller L, Paul O, Stamler J. Coronary heart disease and all-causes mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: subgroup findings and comparisons with other trials. *Prev Med*. 1985 May;14(3):293–311.
167. Grimm RH. The drug treatment of mild hypertension in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. A review. *Drugs*. 1986;31 Suppl 1:13–21.
168. Fagerberg B. Mortality Rates in Treated Hypertensive Men With Additional Risk Factors Are High But Can Be Reduced A Randomized Intervention Study. *Am J Hypertens*. 1998 Jan;11(1):14–22.
169. Hansson L. The BBB Study: The Effect of Intensified Antihypertensive Treatment on the Level of Blood Pressure, Side-Effects, Morbidity and Mortality in “Well-Treated” Hypertensive Patients. *Blood Press*. 1994 Jan;3(4):248–54.
170. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The Effect of Nisoldipine as Compared with Enalapril on Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes and Hypertension. *N Engl J Med*. 1998 Mar 5;338(10):645–52.
171. 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 Mar;61(3):1086–97.

172. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575–85.
173. Reboldi G, Angeli F, de Simone G, Staessen JA, Verdecchia P, on behalf of the Cardio-Sis Investigators. Tight Versus Standard Blood Pressure Control in Patients With Hypertension With and Without Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2014 Mar 1;63(3):475–82.
174. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
175. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *The Lancet.* 2013 Aug;382(9891):507–15.
176. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
177. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):713–20.
178. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target Blood Pressure for Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension.* 2010 Aug 1;56(2):196–202.
179. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *The Lancet.* 2009 Aug;374(9689):525–33.
180. JATOS Study Group. Principal Results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertens Res.* 2008;31(12):2115–27.
181. Musini VM, Tejjani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD000028.
182. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD006742.
183. Begg CB. Publication bias. In: Cooper H, Hedges LV, editor. *The Handbook of Research Synthesis.* New York, NY: Russell Sage Foundation; 1993. p. 399–409.
184. Dickersin K. Publication bias : Recognizing the problem, understanding its origins and scope, and preventing harm. In: Rothstein H, Sutton AJ, Borenstein M, editors. *Publication bias in meta-analysis: prevention, assessment and adjustments.* Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley; 2005. p. 11–33.
185. Torgerson CJ. Publication bias: The achilles' hell of systematic reviews? *Br J Educ Stud.* 2006 Mar;54(1):89–102.

186. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):MR000005.
187. Weisz JR, Weiss B, Han SS, Granger DA, et al. Effects of psychotherapy with children and adolescents revisited: A meta-analysis of treatment outcome studies. *Psychol Bull.* 1995;117(3):450–68.

6 RESUME ET MOTS CLES

6.1 Résumé

INTRODUCTION : En 2003 l'étude HOT publie pour le sous-groupe fumeur que l'intensification thérapeutique antihypertensive serait plus dommageable qu'un traitement standard, sur des critères cliniques.

OBJECTIF : Recherche d'interaction entre l'effet des antihypertenseurs et du tabac, sur des critères cliniques.

MATERIEL ET METHODE : Recherche dans PUBMED, COCHRANE, littérature grise, jusqu'en décembre 2016. Utilisation de deux méta-analyses comme base de données, l'une a fourni les données agrégées.

CRITERES DE SELECTION : Etudes contrôlées randomisées (ECRs) prospectives, en anglais, humaine, minimum 1000 patients/année par bras, résultats pour le sous-groupe fumeur, comparant: traitement antihypertenseur vs placebo ou absence de traitement (groupe 1) ; intensification thérapeutique antihypertensive vs traitement standard (groupe 2).

COLLECTE DES DONNEES: Critère de jugement (CDJ) principal : Accident vasculaire cérébral (AVC) (fatal et non-fatal). CDJ secondaires : mortalité totale, mortalité cardiovasculaire (MCV), infarctus du myocarde mortel, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs (ECVM), AVC fatal, AVC non-fatal.

RESULTATS PRINCIPAUX : 12 ECRs incluses, totalisant 72663 patients. Groupe 1 : 10 ECRs. Groupe 2 : 2 ECRs. Interaction entre le traitement et le tabac : groupe 1, non significative ($p=0.2$) pour AVC, sous-groupes homogènes (SSGH) et significative ($p=0.06$) pour ECVM, SSGH; groupe 2, non significative ($p=0.55$) pour AVC, sous-groupes hétérogènes (SSGh) et significative ($p=0.07$) pour MCV, SSGh; groupe 3 (rassemble les 2 groupes) significative ($p=0.09$) pour AVC, SSGh.

CONCLUSION : Les résultats de l'étude HOT n'ont pas été confirmés. L'hétérogénéité pourrait se résoudre par l'utilisation de données individuelles. Pas de nécessité d'éditer des recommandations spécifiques chez le patient fumeur.

6.2 Mots clés

Méta-analyse, fumeur (Smok*), interaction, hypertension artérielle, traitement antihypertenseur, bêta-bloquant, inhibiteur calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétique, accident vasculaire cérébral, Décès.

7 ANNEXES

Annexe 1 : PRISMA

Table 1. Checklist of items to include when reporting a systematic review (with or without meta-analysis).

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Annexe 2 : PROSPERO

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

1 Review title

Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.

What is the efficacy of antihypertensive agents in hypertensive smokers? Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

2 Original language title

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Quelle est l'efficacité des antihypertenseurs chez le patient fumeur hypertendu? Revue systématique et méta-analyse des essais cliniques randomisés

3 Anticipated or actual start date

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

01/04/2017

4 Anticipated completion date

Give the date by which the review is expected to be completed.

30/04/2017

5 Stage of review at time of this submission

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	No	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

6 Named contact

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Dr Cesar

7 Named contact email

Enter the electronic mail address of the named contact.

cesar.s@hotmail.fr

8 Named contact address

Enter the full postal address for the named contact.

14 rue des grillons

9 Named contact phone number

Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.

0608622640

10 Organisational affiliation of the review

Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

none

Website address:

11 Review team members and their organisational affiliations

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Dr	césar	SCHOTTEY	Department of general medicine, University of Poitiers.
Dr	Rémy	BOUSSAGEON	Department of general medicine, University of Poitiers.

12 Funding sources/sponsors

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

Department of general medicine, University of Poitiers.

13 Conflicts of interest

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

14 Collaborators

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

15 Review question(s)

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

What is the efficacy of antihypertensive agents in hypertensive smokers, on criteria of morbidity and mortality?

16 Searches

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

- Data search: PubMed, Cochrane, Google Scholar. -The following MeSH terms were used : « Antihypertensive Agents » or « Adrenergic Beta-Antagonists » or « Angiotensin Receptor Antagonists » or « Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors » or « Calcium Channel Blockers » or « Sodium Chloride Symporter Inhibitors », and « Smok* ». - Restrictions : "Randomized controlled trial", "Prospective", "more than 1000 patients/year, in each group", "Humans", "English", " to 2016/12/31".

17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

18 Condition or domain being studied

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Hypertension

19 Participants/population

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

- Inclusion: everyone - No comorbidity was a criterion of exclusion.

20 Intervention(s), exposure(s)

Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed

Inclusion: Prospective, randomized controlled trial, with more than 1000 patients/ year in each group, that evaluate the antihypertensive agents versus placebo and Intensification of antihypertensive agents versus standard therapy, on smokers. Exclusion after assessment by the authors: 1) No smokers in the characteristics of the patients, 2) No results for the smokers, 3) No results for the smokers for the outcomes (morbidity and mortality), 4) Results not exploitable for smokers.

21 Comparator(s)/control

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).

Inclusion: Any randomized controlled trial, that compares antihypertensive agents versus placebo or Intensification of antihypertensive agents versus standard therapy. Exclusion: Any randomized controlled trial, that compares two antihypertensive agents.

22 Types of study to be included

Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.

Inclusion: Prospective, randomized controlled trial, more than 1000 patients/years in each group Exclusion: Observational cohort, case control studies, experimental studies.

23 Context

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

24 Primary outcome(s)

Give the most important outcomes.

All Stroke

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

25 Secondary outcomes

List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.

All cause mortality, Cardiovascular death, fatal myocardial infarction, major coronary events, major cardiovascular events, fatal stroke, non fatal stroke

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

26 Data extraction (selection and coding)

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

Procedure for selecting studies: - Selection on title and abstract. Exclusion :1) without an clinical outcome. 2) Not related to the topic. - Selection on full text. Exclusion: 1) randomized controlled trial, that compares 2 antihypertensive agents. 2) not randomized, not controlled, not prospective. 3) less than 1000 patients/year in each group. 4) Uninterpretable results. 5) Not in English. Exclusion after assessment by the authors: 1) No smokers in the characteristics of the patients, 2) No results for the smokers, 3) No results for the smokers for the outcomes (morbidity and mortality), 4) Results not exploitable for smokers.

27 Risk of bias (quality) assessment

State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

The quality of eligible studies will be evaluated according to the Cochrane Collaboration's risk of bias tool for assessing risk of bias

28 Strategy for data synthesis

Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.

Meta-analysis of aggregate data.

29 Analysis of subgroups or subsets

Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.

Analysis of smokers subgroups

Review general information

30 Type and method of review

Select the type of review and the review method from the drop down list.

Meta-analysis, Systematic review

31 Language

Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.

French

Will a summary/abstract be made available in English?

Yes

32 Country

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.

France

33 Other registration details

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.

34 Reference and/or URL for published protocol

Give the citation for the published protocol, if there is one.

Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

35 Dissemination plans

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36 Keywords

Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)

Meta analysis

antihypertensive agents

efficacy

all cause mortality

smok*

37 Details of any existing review of the same topic by the same authors

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

38 Current review status

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Ongoing

39 Any additional information

Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.

40 Details of final report/publication(s)

This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.

Give the URL where available.

Annexe 3: Etudes retenues, traitement actif vs contrôle (Groupe 1)

CAMELOT (16) : The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study

Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure.

Etude de l'effet d'un traitement antihypertenseur, par IEC ou IC versus placebo, sur les évènements cardiovasculaires, sur une population âgée de 30 à 79 ans, coronarienne (documenté par une coronarographie, retrouvant une sténose artérielle supérieure à 20%), normo tendue (diastole inférieure à 100mmhg).

Type d'étude: Essai clinique prospectif, multicentrique, randomisé, double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo, analyse Per Protocole.

Critères d'exclusion:

- Sténose coronarienne gauche, supérieure à 50 %,
- FEVG inférieure à 40 %,
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Traitement:

- 1) «Screening-period » : objectif de diastole inférieur à 100mmHg, avec ou sans traitement. Mais sans ARRA II, IEC ou IC.
- 2) «Run in period» de 2 semaines: Chaque patient prend un placebo en comprimé et un en gélule. Inclusion in fine, si obtention d'au moins 80% d'observance.
- 3) Randomisation en trois groupes:
 - Amlodipine 5mg (comprimé) plus Placebo (gélule)
 - Enalapril 10 mg (comprimé) plus Placebo (gélule)
 - Placebo (comprimé) plus Placebo (gélule)
- 4) «The treatment period»: A 2 semaines de traitement, la posologie initiale est doublée. En situation d'effet secondaire à pleine dose, la posologie est diminuée à celle précédente. La posologie sera doublée ultérieurement si possible.

Durée: 1997 patients randomisés suivi sur 24 mois.

Critères de jugement Primaire: Incidence des évènements cardiovasculaires sur les groupes Amlodipine vs Placebo, Amlodipine vs Enalapril, Enalapril vs Placebo. Revascularisation coronarienne, hospitalisation pour Angor, infarctus du myocarde non fatal, AVC, mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, Arrêt cardiaque ressuscité, évènement vasculaire périphérique.

Critères de jugement Secondaires: Revascularisation secondaire, mortalité totale.

DUTCH TIA (17)

Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke.

Etude de l'effet des Bêtabloquants en prévention secondaire, après un AIT ou un AVC non invalidant.

Type d'étude: Essai clinique, prospectif, multicentrique, randomisé, double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo, analyse en intention de traiter.

Critères d'exclusion:

- Accident ischémique non en rapport avec un mécanisme de thrombose artérielle ou de phénomène embolique.
- Patient ayant une contre indication aux Bêtabloquant ou une indication stricte aux Bêtabloquant.

Traitement:

- Aspirine 30mg ou 328mg.
- Atenolol 50 mg ou Placebo.

Durée: 1473 patients randomisés, suivi sur une moyenne de 2,6 ans.

Critères de jugement primaire :

Critère combiné où seul le premier évènement se produisant est pris en compte : Décès d'origine vasculaire, AVC non fatal, IDM non fatal

Critères de jugement secondaire : Décès toutes causes confondues, Décès d'origine vasculaire, critère combiné comprenant les décès d'origine vasculaires et AVC non fatal.

Critères de jugement tertiaire : AVC fatal, critère combiné comprenant AVC fatal et non fatal, décès d'origine cardiaque, critère combiné comprenant les décès d'origine cardiaque et les IDM non fatal.

EWPHE (14,34) European Working Party on high blood pressure in the Elderly trial.

Etude de l'effet de traitement antihypertenseur sur la morbimortalité cardiovasculaire et cérébrovasculaire chez des patients hypertendus (TA diastolique entre 90 et 119mmHg et TA systolique entre 160 et 239mmHg), de plus de 60 ans.

Type d'étude : Essai clinique, prospectif, randomisé, multicentrique, double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo, analyse en intention de traiter.

Critères d'exclusion :

- HTA secondaire de cause curable.
- HTA compliquée : rétinopathie de grade III et IV, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'AVC hémorragiques.
- Comorbidités : hépatite, cirrhose, goutte, néoplasie, diabète insulino-requérant.

Durée : 840 patients randomisés. 424 patients suivi sur une moyenne de 4,63 ans pour le groupe placebo et de 4.69 ans pour les 416 patients du groupe « traitement actif » (durées extrêmes pour les 2 groupes confondus 2.99 à 11 ans).

Traitements : Comparaison entre traitement actif et placebo.

- Etape 1 : Une gélule comprenant 25 mg/j d'hydrochlorothiazide et 50 mg/j triamterene.
- Etape 2 : Deux gélules, comprenant chacune 25 mg/j d'hydrochlorothiazide et 50 mg/j triamterene.
- Etape 3 : Etape 2 + ½ comprimé à 4 comprimés de 500mg de methyldopa.

Critères de jugement : Survenue des événements suivants : décès toute cause, décès d'origine cardiovasculaire (AVC fatal et décès d'origine cardiaque, coronarien ou non), événements cardiovasculaires, AVC non fatal, (également relevés mais non pris en compte dans notre travail : décès d'origine rénale et dus à embolie pulmonaire et événements non mortels : développement d'une rétinopathie de grade III ou IV, dissection artérielle, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée par un traitement digitalique, HTA maligne, augmentation de l'hypertrophie ventriculaire, augmentation de la TA au delà des limites prédéfinies, augmentation sévère de la créatinine, interruption du traitement antihypertenseur de plus de 3 mois).

HEP (21) Hypertension in Elderly Patients

Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care.

Etude de l'effet d'antihypertenseurs sur une population hypertendues (PA supérieure ou égale à trois reprises, trois jours différents, à 170mmHg de systolique ou 105mmHg de diastolique), de 60 et 79 ans, en Angleterre et au Pays de Galles.

Type d'étude: Essai clinique, prospectif, randomisé, multicentrique, en groupes parallèles, contrôlé, en intention de traiter, sans insu.

Critères d'exclusion:

- Patients présentant, soit une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque, un bloc auriculo-ventriculaire, asthme, diabète ou toute autre maladie grave.
- Patients présentant au cours des différentes mesures des chiffres tensionnels supérieurs à 280mmHg de systolique et 120mmHg de diastolique sans traitement.
- Patients ayant déjà reçu un traitement antihypertenseur depuis plus de 3 mois.

Traitements: Comparaison entre l'absence de traitement, sans utilisation de placebo et un traitement intensif avec trois paliers espacés de trois mois atteints en fonction du contrôle tensionnel.

- Etape 1: Atenolol 50 à 100 mg par jour selon tolérance.
- Etape 2: Etape 1+Bendrofluazide 5mg.
- Etape 3: Etape 2+ Alpha-methyldopa 500mg.

Durée : 884 patients randomisés suivi pendant une moyenne de 4,4 ans.

Critères de jugement :

IDM fatal ou non, AVC ischémique mineur et majeur, fatal ou non, AIT, AVC hémorragique, poussée d'insuffisance ventriculaire gauche, fatale ou non, décès d'origine cardiovasculaire, décès toutes causes confondues.

MRC TRIAL (22,23) Medical Research Council trial

Etude de l'effet du traitement de l'HTA, sur le nombre d'AVC, de décès et d'évènements coronariens, sur deux sous-populations 35-64 ans et 65-74 ans.

1) 35-64ans

Type d'étude: Essai clinique prospectif, multicentrique, randomisé, 2 traitements en parallèle contre leurs placebos respectifs, simple aveugle, analyse en intention de traiter.

Critères d'exclusion:

- TA systolique supérieure à 200mmHg
- HTA secondaire
- Prise de traitement antihypertenseur pour traiter une HTA ou indication de prise d'un traitement antihypertenseur pour traiter les conséquences de l'HTA
- AVC ou infarctus du myocarde dans les 3 mois précédents
- Présences de comorbidités significatives, AOMI, Angor, diabète, goutte, asthme
- Patientes enceintes

Traitement: Comparaison des groupes:

- Groupe N°1: traité par Bendrofluazide +/- Methyldopa.
- Groupe N°2: traité par le Placebo du Diurétique.
- Groupe N°3 traité par Propanolol +/- Guanethidine ou Methyldopa.
- Groupe N°3: traité par le Placebo du Bêta-bloquant.
- Groupe N°5 : 288 patients, assignés au hasard à l'entrée à un schéma thérapeutique d'observation seulement, ne prenant pas de comprimés, mais adhérant autrement au protocole standard. Les deux groupes Placebo et ce groupe ci, ont été fusionnés dans les analyses.

Durée: 17 354 patients, suivis pendant 5 ans et demi.

Critère de jugement primaire : AVC fatal et non fatal, événements coronariens fatal et non fatal, événements cardiovasculaires fatal et non fatal, décès dus à des pathologies non cardiovasculaires, décès toutes causes confondues.

Critères de jugement secondaire : Comparaison des tensions entre les groupes.

2) 65-74 ans

Type d'étude : Essai clinique randomisé, prospectif, multicentrique, contre placebo, simple aveugle, analyse en intention de traiter.

Critères d'exclusion : idem MRC 35-64

Traitement : prescription d'un traitement avec un objectif de TAS inférieur ou égal à 150mmHg, si TAS initiale inférieure à 180mmHg, ou inférieur ou égal à 160mmHg si TAS initiale supérieure ou égal à 180mmHg:

- Groupe N°1: traité par Diurétique (amiloride 2.5 à 5mg, hydrochlorothiazide 25 à 50mg).
- Groupe N°2: traité par le Placebo du diurétique.
- Groupe N°3: traité par Atenolol 50mg à 100mg/j.
- Groupe N°4: traité par le Placebo du Bêtabloquant

Durée : 4396 patients, suivis en moyenne pendant 5.8 ans.

Critères de jugement : Survenue d'AVC mortel ou non, maladie coronaire mortelle ou non, événement cardiovasculaire fatal ou non, décès toute cause

SCOPE (13,35) The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly.

Etude de l'effet du traitement antihypertenseur par Candesartan (n=2477), contre placebo (2460), sur les événements cardiovasculaires, sur une population âgée de 70 à 89 ans, présentant une HTA modérée (TAS entre 160-179mmHg et TAD entre 90-99mmHg) et un MMS supérieur ou égal à 24.

Type d'étude : Essai clinique randomisé, prospectif, multicentrique, en groupes parallèles, contre placebo, double aveugle, analyse en intention de traiter.

Critères d'exclusion :

- HTA secondaire,
- TA systolique supérieure à 180mmHg,
- Hypotension orthostatique,
- Indication d'un traitement antihypertenseur autre que l'hydrochlorothiazide durant la « *run-in period* »,
- AVC ou infarctus les 6 mois précédant l'étude,
- Insuffisance cardiaque décompensée,
- ALAT>3N,

- Créatinine sérique supérieure à 180 micromol/l chez l'homme et 140micromol/l chez la femme,
- Contre-indication à l'hydrochlorothiazide,
- Comorbidité significative,
- Ethylisme chronique,
- Toxicomanie,
- Troubles cognitifs ou antécédents pourvoyeurs de troubles cognitifs

Traitement :

- 1) « *Run-in period* » de 1 à 3 mois, où les traitements antihypertenseurs antérieurs sont remplacés par de l'hydrochlorothiazide 12.5 mg/j et qui sera poursuivi tout au long de l'étude, afin d'obtenir une standardisation des traitements antihypertenseur (« this baseline therapy was maintained throughout the study »).
- 2) Randomisation en deux groupes :
 - Groupe N°1: traité par Candesartan.
 - Groupe N°2: traité par Placebo.
- 3) Stratégie thérapeutique :
 - Etape1 : Candesartan 8mg, 1 comprimé/j, versus Placebo, pour ceux ayant en fin de la susdite « run in période », une TAS entre 160-179 mmHg et TAD entre 90-99 mmHg.
 - Etape 2 : 2 comprimés/j de Candesartan 8mg ou de Placebo, si TAS supérieure à 160mmHg (ou baisse de moins de 10mmHg) et TAD supérieure à 85mmHg.
 - Etape 3 : Si TAS supérieure à 160mmHg ou TAD supérieure à 90mmHg, prescription valable pour les deux groupes, d'une autre classe thérapeutique dont le choix restait libre au prescripteur, à l'exclusion d'un IEC ou d'un ARA2.

Durée : 4964 patients, suivis en moyenne pendant 3,7 ans.

Critères de jugement Primaire : Evénements cardiovasculaires majeurs, critère composite comprenant les décès cardiovasculaires, les infarctus non fatals et les AVC non fatals.

Critères de jugement Secondaires : AVC fatal ou non, infarctus fatal ou non, survenue de troubles cognitifs.

SHEP (24) The Systolic Hypertension in the Elderly Programme

Etude d'efficacité des diurétiques versus placebo, sur les AVC fatals ou non, sur une population de plus de 60 ans, présentant une hypertension systolique isolée (inclusion si TAS entre 160 et 219mmHg et une TAD inférieur à 90mmHg).

Type d'étude : Essai clinique, prospectif, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, double-aveugle, contre placebo, analyse en intention de traiter.

Critères d'exclusion :

- Antécédents de maladies cardiovasculaires
- Antécédents de néoplasie
- Cirrhose
- Insuffisance rénale
- Autre problème de santé significatif

Traitement :

- 1) Stratégie thérapeutique : L'objectif tensionnel est une réduction de la TAS à moins de 160mmHg, si initialement supérieure à 180mmHg et si celle-ci se situe entre 160 et 179mmHg initialement, l'objectif est alors une réduction de 20mmHg, avec la dose minimale efficace.
- 2) Randomisation en deux groupes :
 - Groupe N° 1 traité par palier:
 - 1/ Chlorthalidone 12.5mg
 - 2/ Chlorthalidone 25mg
 - 3/ Atenolol 25mg ou Reserpine 0.05mg, en cas de contre-indication aux Bêta-bloquants.
 - 4/ Posologie doublée d'Atenolol ou Réserpine si l'objectif n'est pas atteint.
 - Groupe N°2 traité par:
 - 1/Placebo du Diurétique
 - 2/Placebo du Bêta-bloquant

Durée : 4736 patients, suivis en moyenne pendant 4,5 ans.

Critères de jugement : AVC mortels ou non, survenue d'événements et mortalités cardiovasculaires et coronaires.

STOP (36) The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension

Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension.

Etude de l'effet d'un traitement antihypertenseur intensif chez des patients de 70 à 84 ans, présentant une TAS entre 180 et 230mmHg et au moins 90mmHg de TAD, ou bien une HTA diastolique isolée (TAD entre 105 et 120mmHg quelque soit la TA systolique)

Type d'étude : Essai clinique, multicentrique, prospectif, randomisé, en groupes parallèles, contre placebo, double-insu, en intention de traiter.

Critères d'exclusion :

- TAS supérieure à 230mmHg et/ou TAD supérieure à 120mmHg
- HTA systolique isolée
- hypotension orthostatique

- Contre-indications à l'un des traitements
- Infarctus ou AVC dans les 12 mois précédents
- Angor nécessitant un traitement autre que la trinitrine
- Maladie intercurrente sévère
- Refus de participer à l'étude

Traitement :

- 1) Stratégie thérapeutique : Par palier pour un objectif de TAS inférieure à 160mmHg et/ou 95mmHg de diastolique.
- 2) Randomisation en deux groupes :
 - Groupe N° 1 traité par:
 - 1/ Aténolol 50mg, ou Amiloride 2.5mg, ou Hydrochlorothiazide 25mg, ou Metoprolol 100mg, ou Pindolol 5mg.
 - 2/ bithérapie associant bêtabloquant et diurétique
 - Groupe N°2 traité par:
 - 1/ Placebo
 - 2/ bithérapie associant un Placebo de Bêtabloquant et un Placebo diurétique

Durée : 1627 patients, suivis en moyenne pendant 25 mois.

Critères de jugements primaires : AVC fatal et non fatal, infarctus du myocarde fatal et non fatal et événements cardiovasculaires mortels.

SYST-EUR (18–20) SYSTolic hypertension in EUROpe

Effet du traitement intensif de l'HTA systolique chez les sujets de plus de 60 ans présentant une TA comprise entre 160 et 219mmHg de systolique et moins de 95mmHg de diastolique (TA systolique en orthostatisme devant être à 140mmHg au moins)

Type d'étude : Essai clinique, multicentrique, prospectif, randomisé, en groupes parallèles, double aveugle, contre placebo, analyse en intention de traiter.

Critères d'exclusion :

- HTA secondaire
- Hémorragie rétinienne ou œdème papillaire au fond d'œil
- Insuffisance cardiaque
- Dissection aortique
- Insuffisance rénale
- Antécédents d'épistaxis sévère

- Antécédent d'AVC ou d'infarctus l'année précédente
- Démence
- Toxicomanie
- Comorbidité empêchant de passer de la position couchée à l'orthostatisme
- Maladie sévère intercurrente

Traitement :

- 1) «Run-in period» durant laquelle tous les patients sont traités par placebo
- 2) Stratégie thérapeutique : l'objectif de TAS est une réduction d'au moins 20mmHg pour atteindre une TAS inférieure à 150mmHg.
- 3) Randomisation en deux groupes :
 - Groupe N° 1 traité par:
 - ½ à 2 comprimés de Nitrendipine 20mg, combiné ou remplacée soit par ½ à 2 comprimés de Enalapril 10mg, soit ½ à 1 comprimé d'Hydrochlorothiazide 25mg, ou une association des deux médicaments.
 - Groupe N°2 traité par:
 - 1/ Un seul Placebo
 - 2/ Bithérapie associant un Placebo de l'IC ou de l'IEC et un Placebo du diurétique.

Durée : 4695 patients, suivis avec une médiane de 2 ans, contre initialement un projet sur 5 ans.

Critère de jugement primaire: AVC

Critères de jugements secondaire: Décès toutes causes, hémorragie rétinienne ou formation d'exsudat au fond d'œil au cours de l'étude, infarctus du myocarde mortel ou non, poussée d'insuffisance cardiaque mortelle ou non, dissection aortique et insuffisance rénale.

Annexe 4: Etudes retenues, d'intensification thérapeutique versus traitement standard (Groupe 2)

HDFP (15,26) The Hypertension Detection and Follow up Programme

Etude d'intensification thérapeutique sur une population hypertendue de 30 à 69 ans, provenant de la population générale américaine (USA), sur le critère de mortalité toutes causes confondues à cinq ans.

Type d'étude : Essai clinique, d'intensification thérapeutique, multicentrique, prospectif, randomisé, en groupes parallèles, sans insu, en intention de traiter.

Critères d'exclusion :

- Maladie au stade terminal
- Patient institutionnalisé

Traitement :

1) Stratégie thérapeutique du groupe en intensification thérapeutique :

- Objectif diastolique inférieure ou égale à 90mmhg, pour les patients ayant une tension diastolique supérieure ou égale à 100 mmHg et prenant déjà un traitement.
- Objectif de réduction de 10 mmHg, pour les patients ayant une diastole comprise entre 90 et 100 mmHg et ne prenant pas encore de traitement anti hypertenseur.

2) Randomisation en deux groupes :

- Groupe intensification thérapeutique :

Etape 1 : 25 à 100mg/j de Chlorthalidone, avec en supplément ou en substitution, un Diurétique épargneur de potassium, soit par 50 à 300mg/j de Triamterene, soit par 25 à 100mg/j de Spironolactone.

Etape 2 : 0,1 à 0,25mg/j de Reserpine ou 500 à 2000mg/j MethylDopa.

Etape 3 : 30 à 200 mg/j d'Hydralazine.

Etape 4 : 10 à 20mg/j de Guanethidine sulfate, avec ou sans les étapes 2 et 3

Etape 5 : Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint, ajout ou substitution d'un des traitements par un autre, approuvé par la FDA (Food and Drug Administration).

- Groupe traitement habituel :

Prise du traitement habituel.

Durée : 10940 patients, suivis pendant 5 ans.

Critères de jugement Primaire : Mortalité totale.

Critères de jugement Secondaires : Morbidité cardiovasculaire, Infarctus du myocarde fatal ou non, Maladie coronarienne fatale, AVC fatal ou non, Angor, Hypertrophie du ventricule gauche à l'ECG.

HOT (4,5,27) Hypertension Optimal Treatment

Etude d'intensification du traitement antihypertenseur, dont l'objectif est de rechercher la cible tensionnelle diastolique optimale (inférieure ou égale à 90mmHg, 85mmHg et 80mmHg), chez des sujets âgés de 50 à 80 ans présentant une TAD entre 100 et 115mmHg.

HOT avait également pour objectif d'évaluer le bénéfice potentiel de traiter de manière prophylactique les patients hypertendus par de faibles doses d'acide acétylsalicylique.

Type d'étude : Essai clinique, d'intensification thérapeutique, multicentrique, prospectif, randomisé, en groupes parallèles, sans insu, en intention de traiter.

Critères d'exclusion : non précisés

Traitement :

- 1) Période d'au moins 2 semaines, dite de « Wash Out » des patients, avant randomisation.
- 2) Randomisations en 3 groupes caractérisés par des pressions artérielles diastoliques-cibles.
 - 6264 patients randomisés pour un objectif de TAD ≤ 90 mmHg,
 - 6264 patients randomisés pour un objectif de TAD ≤ 85 mmHg
 - 6262 patients randomisés pour un objectif de TAD ≤ 80 mmHg
- 3) Stratégie thérapeutique : Des associations de traitements antihypertenseurs ont été utilisées à posologie croissante en 5 étapes:
 - Etape 1 : Felodipine 5mg une fois par jour
 - Etape 2 : Ajout d'un IEC ou d'un bêta-bloquant
 - Etape 3 : Augmentation de la posologie de felodipine à 10mg une fois par jour
 - Etape 4 : Posologie doublée de l'IEC ou du bêtabloquant
 - Etape 5 : Ajout d'un diurétique

Durée : 18790 patients, suivis en moyenne pendant 3,8 ans.

Critères de jugement principal : Evénements cardiovasculaires majeurs (critère composite): IDM fatals ou non, AVC fatals ou non et tous les autres décès de cause cardiovasculaire.

Annexe 5: Publications non retenues, traitement actif versus placebo

I. Publications exclues par non respect des critères d'inclusion :

1. Non traitement actif vs placebo ou non intensification thérapeutique vs traitement standard :

- ANBP2 (37) (IEC vs diurétique)
- ALLHAT (38) (Amlodipine, Lisinopril vs Chlorthalidone)
- COLM (39) (Olmesartan plus Inhibiteur calcique vs Olmesartan plus diurétique)
- CONVINCENCE (40) (Verapamil vs Atenolol - Hydrochlorothiazide)
- HAPPHY (41) (Atenolol ou Metoprolol vs Hydrochlorothiazide ou Bendroflumethiazide)
- LIFE (42) (Losartan vs Atenolol)
- MAPHY (43–47) (Metoprolol vs diurétique thiazidique)
- STOP 2 (48) (Bétabloquant + diurétique vs IEC vs IC)
- VALUE (49,50) (Valsartan vs Amlodipine)

2. Non prospective, non randomisée, non contrôlée :

- The Zutphen Elderly Study (51). Est une étude de cohorte.
- SHEP (52) (Chlorthalidone vs Placebo). N'est pas une étude prospective, car est une stratification à posteriori du RR d'évènement cardiovasculaire, en fonction de la pression diastolique.

3. Moins de 1000 patients/année :

- Barraclough (53) (Bendrofluazide vs Placebo, 58 vs 58, durée de suivi = 18 mois)
- Carter (54) (Methyldopa vs Placebo, 49 vs 48, durée de suivi = 5 ans)
- Hypertension-Stroke Cooperative Study Group (55) (452 patients au total dans les deux groupes, diurétique vs placebo, durée de suivi = 3 ans)
- SCAT (56) (Enalapril vs Placebo, 229 vs 231, suivi pendant 48 mois)
- SHEP (57,58) (Chlorthalidone vs Placebo)
 - SHEP (57) : 190 patients sur l'ensemble des deux bras, suivis pendant 4 ans.
 - SHEP(58) : Etude pilote. 551 patients randomisés en quatre pour un, dans le groupe traitement vs placebo, avec une durée moyenne de suivi de 34 mois.
- SMILE (59,60) (Zofenopril, vs Placebo, 772 vs 784 patients, suivis pendant un an)

- Sparckling (61) (Methyldopa vs Placebo, 60 vs 60, durée de suivi = 2 ans)
- TOMHS (62) (Acebutolol N=132, Chlorthalidone N=136, Enalapril N= 135, Amlodipine N= 131, Placebo N= 234, durée de suivi= 4.4 ans)
- VA COOPERATIVE STUDY ON HYPERTENSION (63,64) (hydrochlorothiazide vs Placebo, 73 vs 70 suivis pendant 2 ans)
- Wolff (65) (Reserpine vs Placebo, 45 vs 42 patients, durée de suivi de 2ans)

4. Résultats non interprétables :

- Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. Risk factor changes, incidence, and mortality (66).

Etude sur 5 ans en prévention primaire avec comparaison d'une intervention spéciale, comprenant un arrêt du tabac et conseils alimentaires pour une réduction du cholestérol et de la glycémie ainsi que des traitements antihypertenseurs (Bêta Bloquant et Diurétique) dans un groupe dit à haut risque (n=612) comparé un groupe, dit à faible risque cardiovasculaire (n= 593), non traité, non conseillé sur le plan alimentaire et sans sevrage tabagique.

- Establishing the effect of antihypertensive treatment on coronary morbidity and mortality (67).

Méta-analyse, regroupant treize études, divisées en trois parties, traitement actif versus placebo, traitements intensifs versus traitement standard et Bêta Bloquant versus Diurétique Thiazidique. Au sein de celle-ci :

- Trois études sont incluses (22,26,34).
- Deux études sont exclues, car elles totalisent moins de mille patients/année (63,64).
- Une étude est exclue du fait de l'absence de sous-groupe fumeur (87).
- Une étude est exclue car les résultats ne sont pas interprétables (165).
- Deux études sont exclues par leurs absences d'études dédiées au sous-groupe fumeur (133,136).
- Une étude est exclue du fait de l'absence d'étude dédiée au sous-groupe fumeur pour les critères de jugement choisis (137).
- Une étude est exclue car les résultats ne sont pas exploitables pour l'analyse en sous-groupe fumeurs (147).

- Deux études sont exclues car elles ne correspondent pas au critère d'inclusion suivant : « n'est pas une étude traitement actif versus placebo ou une étude d'intensification thérapeutique versus traitement standard » (41,47).
- Diuretic agents and beta-blockers in the treatment of hypertension (68,69).
Etudes regroupant trois études, MRC (22), IPPPSH (147) et HAPPY (41).
 - MRC (22) est incluse.
 - IPPPSH (147) est exclue car les résultats pour le sous-groupe fumeur ne sont pas exploitables.
 - Quant à l'étude HAPPY (41), celle-ci est exclue car elle n'est pas une étude traitement actif versus placebo ou une étude d'intensification thérapeutique versus traitement standard.

5. Publication exclue par sa non-disponibilité dans son intégralité : aucune

6. Non respect de la langue :

- Hunan Province (70) (Nitrendipine vs Placebo) (Langue : Chinois).

II. Publications exclues, après demande des résultats aux auteurs:

1. Publications exclues du fait de l'absence de sous-groupe fumeur (nombre de fumeurs non précisé) :

- AIRE (71) (Ramipril vs Placebo)
- CCS-1 (72) (Captopril vs Placebo)
- CIBIS II (73,74) (Bisoprolol vs Placebo)
- EUROPA (75) (Perindopril vs Placebo)
- GISSI-3 (76,77) (Lisinopril vs Placebo)
- IDNT (78,79) (Trois groupes : Irbesartan, Amlodipine et Placebo)
- I PRESERVE (80) (Irbesartan vs Placebo)
- LIT (81) (Metoprolol vs Placebo)
- MACH 1 (82) (Mibefradil vs Placebo)
- PATS (83) (Indapamide vs Placebo)
- PRAISE 2 (84) (Amlodipine vs Placebo)
- SUPPORT (85) (Omesartan vs Placebo)
- VA NEPHRON (86) (Losartan+Placebo vs Losartan+Lisinopril)

- VA-NHLBI (87) (Chlorthalidone vs Placebo)
- VAL-HEFT (88) (Valsartan vs Placebo)

2. Publications exclues du fait de l'absence d'analyse dédiée au sous-groupe *fumeur* :

- ACTION (89) (Nifedipine vs Placebo)
- ACTIVE (90) (Irbesartan vs Placebo)
- ADVANCE (91) (Perindopril –Indapamide vs Placebo)
- ALTITUDE (92) (Aliskiren vs Placebo)
- BCAPS (93) (Metoprolol vs Placebo)
- BENEDICT (94) (Trandolapril, Verapamil, Placebo)
- BEST (95) (Bucindolol vs Placebo)
- BHAT (96,97) (Propranolol vs Placebo)
- CAPRICORN (98) (Carvedilol vs Placebo)
- CHARM Added/ Alternative/ Low-left ventricular ejection fraction trials/ Overall programme/ Preserved/ (99–103) (Candesartan vs Placebo)
- CONSENSUS II (104) (Enalapril vs Placebo)
- CRIS (105) (Verapamil vs Placebo)
- DAVIT II (106) (Verapamil vs Placebo)
- DIRECT Prevent I/Protect I et II (107,108) (Candesartan vs Placebo)
- DREAM (109) (Ramipril vs Placebo)
- KANAMASA (110) (Nifedipine vs Placebo)
- MDPIT (111–113) (Diltiazem vs Placebo)
- NAVIGATOR (114) (Valsartan vs Placebo)
- NICOLE (115,116) (Nislodipine vs Placebo)
- ONTARGET (117) (Ramipril, Telmisartan, combinaison)
- PART-2 (118) (Ramipril vs Placebo)
- PEACE (119) (Trandolapril vs Placebo)
- PHARAO (120) (Ramipril vs Placebo)
- PREVENT (121) (Amlodipine vs Placebo)
- PREVEND IT (122) (Fosinopril vs Placebo)
- PROFESS (123) (Telmisartan vs Placebo)
- QUIET (124) (Quinapril vs Placebo)
- RENAAL (125) (Losartan vs Placebo)

- ROADMAP (126) (Olmesartan vs Placebo)
- SENIORS (127) (Nebivolol vs Placebo)
- SHEP (128,129) (Chlorthalidone vs Placebo)
- SOLVD (127,128) (Enalapril vs Placebo)
- STONE (132) (Nifedipine vs Placebo)
- THE OSLO STUDY (133) (hydrochlorothiazide vs Placebo)
- TRACE (134) (Trandolapril vs placebo)
- TRANSCEND (135) (Telmisartan vs Placebo)
- US PUBL HEALTH (136) (Diurétique vs Placebo)

3. Publications exclues du fait de l'absence d'analyse en sous-groupe *fumeur* pour les critères de jugement choisis:

- ANBPS (137,138) (Chlorothiazide vs Placebo)

Suivi durant 4 ans, de patients de 30 à 69 ans, présentant une HTA modérée, avec une PAD comprise entre 95 et 109mmHg, sans autre pathologie cardiovasculaire. Les critères de jugement dans l'étude princeps sont la survenue d'AVC fatals ou non, d'AIT, d'IDM fatals ou non, de décès toutes causes confondues, de rétinopathie, d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance rénale. Dans l'étude en sous-groupes (138), tous ces critères sont réunis au sein d'un critère composite unique rendant les données non exploitables.

NB : (137): Cette référence est présente dans l'Appendix de l'étude Ettehad (9), mais n'est pas valide (Reader R, Bauer G, Doyle A, Edmondson K, Hunyor S, Hurley T. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Hypertension. 1980;6(5):774–6.). La seule qui s'en rapproche est une note d'éditeur (Abernethy JD. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Hypertension. 1984 Sep 1;6(5):774–6.). Pour le remplacement de la référence de cette étude, il sera utilisé la référence de 1980 (The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet Lond Engl. 1980 Jun 14;1(8181):1261–7.).

4. Publications comprenant une analyse en sous-groupe *fumeur* mais exclues du fait de l'expression des résultats sous forme non exploitable :

- AIMICG (139) regroupe SAVE (156), TRACE (134) et AIRE (71).
- DIAB-HYCAR (140) (Ramipril vs Placebo)

Etude de l'effet du traitement par Ramipril, sur la survenue d'événements cardiovasculaires et rénaux, chez des sujets diabétiques de type 2, présentant une micro-albuminurie ou une protéinurie. Une étude en sous-groupe a été menée chez le fumeur, présentant le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque chronique, en terme de « Hazard-Ratio ».

- FEVER (141–143)

Effet du traitement par Inhibiteur Calcique, chez des patients hypertendus âgés de 50 à 79 ans et présentant un ou deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires.

Les résultats ne sont pas interprétables, pour le sous groupe fumeur, car ne ils distinguent plus le groupe de randomisation initial, mais seulement de l'appartenance au groupe fumeur ou non.

- HOPE (144–146) (Ramipril vs Placebo)

Etude de l'incidence des complications cardiovasculaires, sur une durée de 5 ans, chez des sujets jugés à haut risque cardiovasculaire, traités soit par Ramipril soit par Placebo.

Une étude traitant du sous-groupe fumeur (fumeur, ancien fumeur et non fumeur) a été publiée. Cette étude y présente des données numériques cliniques (décès de cause cardio-vasculaire, IDM, AVC, mortalité totale, mort subite, insuffisance cardiaque chronique, angor instable), pour les trois sous-groupes fumeurs mais sans spécifier leur groupe de randomisation initial, Ramipril ou placebo.

- IPPPSH (147,148) (Oxprenolol vs Placebo)

Effet d'un traitement par bêta-bloquant chez des patients hypertendus, sur la survenue des IDM, des mort-subites et des AVC.

L'étude en sous-groupe fumeur, présente des résultats sous forme de logarithme du risque-relatif en fonction de la cible de tension artérielle, pour les critères, événements cardiaques et AVC.

- MERIT HF (149,150) (Metoprolol vs Placebo)

Etude sur l'efficacité des Bêta Bloquants versus Placebo sur une population insuffisante cardiaque. Cette étude comporte une étude en sous groupe fumeur mais les résultats sont non interprétables car leur présentation est sous la forme d'un risque relatif.

- NORWEGIAN MULTICENTRE STUDY GROUP (151,152) (Timolol vs Placebo)

Après demande des résultats à l'auteur cette étude comporte une étude en sous groupe fumeur, mais celle-ci est non interprétable, du fait de la présentation des résultats pour

les fumeurs, non fumeurs et ex-fumeurs ne faisant plus la distinction de leur appartenance au groupe traité ou non.

- MULTICENTRE INT (153) (Practolol vs Placebo)

Etude de 1975, sur l'intérêt des Bêta-Bloquants dans le post infarctus vs Placebo. Des résultats sont évoqués dans le texte pour le sous groupe fumeur mais non suffisant pour être interprétable.

- PROGRESS (154,155) (Perindopril vs Placebo)

Effet du traitement antihypertenseur par Perindopril ± Indapamide vs Placebo, en prévention secondaire (antécédents d'AVC ou d'AIT), sur une population composée de 6105 patients hypertendus ou non, durant 3.9 ans en moyenne. L'analyse pour le sous-groupe fumeur expose le nombre d'AVC ischémiques et hémorragiques, sans mentionner le groupe de randomisation initial.

- SAVE (156,157) (Captopril vs Placebo)

Les résultats ne sont pas interprétables car l'étude en sous groupe fumeur, ne distingue pas de l'appartenance au groupe traité ou non.

- SHEP (158) (Chlorthalidone vs Placebo)

Résultats présenté en RR, pour les différents facteurs de risque de chaque type d'AVC (Ischémique, hémorragique, lacunaire, embolique).

- SYST-CHINA (159–161)

Effet du traitement intensif de l'HTA systolique, par Inhibiteur calcique ± IEC ± diurétique thiazidique, chez des patients de plus de 60 ans, suivi durant 3 ans. Les résultats ne sont pas interprétables car l'étude en sous groupe fumeur, ne distingue pas de l'appartenance au groupe traité ou non.

- VALIANT (162,163) (Valsartan vs Captopril vs Valsartan+ Captopril)

L'étude comprend une analyse sous groupe fumeur, pour trois populations en fonction de leur âge mais ne tient plus compte du groupe de randomisation initial.

Annexe 6 : Publications non retenues, d'intensification thérapeutique versus traitement standard

I. Publications exclues par non respect des critères d'inclusion :

1. N'est pas une étude : traitement vs placebo ou une étude d'intensification thérapeutique : aucune

2. Non prospective, non randomisée, non contrôlée : aucune

3. Moins de 1000 patients/année :

- ABCD (164)

4. Résultats non interprétables :

- MRFIT (165–167)

Comparaison de deux stratégies de réduction des facteurs de risque, sur les maladies coronariennes, sur une population de 35 à 57 ans, identifiée comme à haut risque cardiovasculaire. Exclusion car comparaison d'un groupe prenant son traitement habituel à un groupe bénéficiant d'une intervention spéciale avec arrêt du tabac, conseils alimentaires pour une réduction du cholestérol total et escalade thérapeutique antihypertensive pour un objectif de diastole inférieur à 90mmHg.

- RIS (168)

Comparaison de deux stratégies de réduction des facteurs de risque cardiovasculaire, sur une population de 50 à 72 ans, identifiée comme à haut risque cardiovasculaire. Exclusion car comparaison d'un groupe prenant son traitement habituel à un groupe bénéficiant d'une intervention spéciale avec arrêt du tabac, conseils alimentaires pour une réduction de l'HbA1C en dessous de 6%, et du cholestérol total en dessous de 6.0 mmol/L, avec utilisation de fibrate puis de statine et escalade thérapeutique antihypertensive pour un objectif de diastole inférieur à 90mmHg.

5. Publication exclue par sa non-disponibilité dans leur intégralité : aucune

6. Non respect de la langue : aucune

II. Publications exclues après demande des résultats aux auteurs :

1. Publication exclue du fait de l'absence de sous-groupe *fumeur* (nombre de fumeurs non précisé):

- BBB (169)

2. Publications exclues du fait de l'absence d'analyse dédiée au sous-groupe *fumeur* :
 - ABCD (170,171) ((groupe intensif : Nislodipine vs Enalapril) vs (groupe modéré : Nislodipine ou Enalapril vs Placebo))
 - ACCORD (172)
 - CARDIO SIS (173)
 - SPRINT (174)
 - SPS3 (175)
 - UKPDS 38 et 39 (176,177)
 - VALISH (178)

3. Publications exclues du fait de l'absence d'analyse en sous-groupe *fumeur* pour les critères de jugement choisis :
 - CARDIO SIS (179)

Etude d'intensification thérapeutique chez des patients hypertendus non diabétique. Les résultats disponibles concernant le sous groupe fumeur concernent un critère de jugement non clinique qui est la présence ou non d'une hypertrophie du ventricule gauche sur des critères ECG.

4. Publications comprenant une analyse en sous-groupe *fumeur* mais exclues du fait de l'expression des résultats sous forme non exploitable :
 - JATOS (180)

Etude d'intensification thérapeutique chez des patients hypertendus de 65 à 85 ans sur les évènements cardiovasculaires et rénaux. Des résultats sont disponibles mais non interprétables pour le sous-groupe fumeur étant exprimés en « Hazard Ratio ».

Annexe 7: Données brutes

1 Données brutes concernant les études de type traitement actif versus placebo

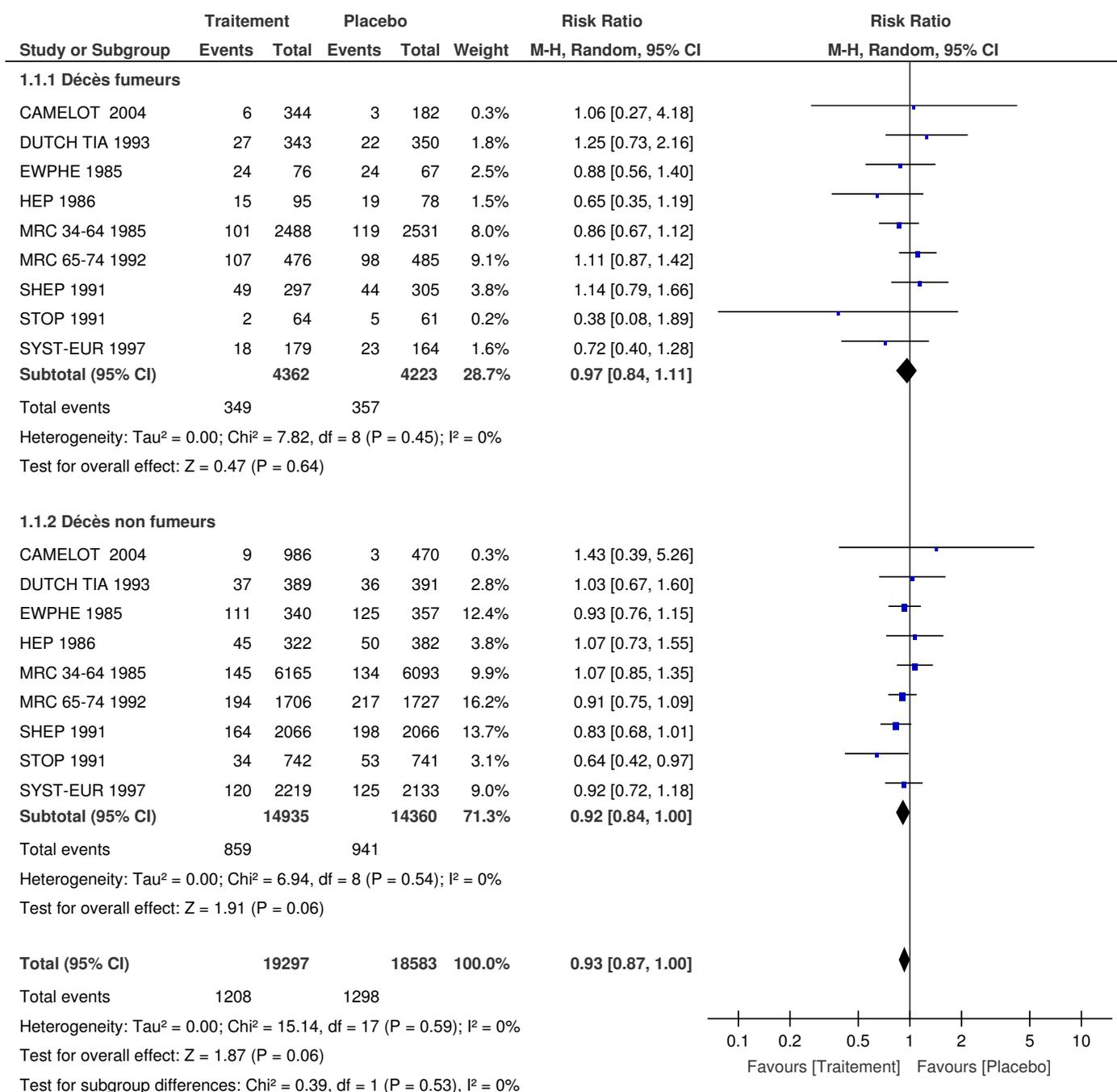
ETUDE/ANNEE	GDR	Effectif	Effectif	Décès	Décès	MCV	MCV	IDM F	IDM F	ECM	ECM	ECVM	ECVM	AVC TT	AVC TT	AVC F	AVC F	AVC NF	AVC NF
		T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-
CAMELOT 2004 IC + IEC	non fumeur	986	470	9	3	7	1					185	113					9	5
CAMELOT 2004 IC		482	470	5	3	4	1					80	113					3	5
CAMELOT 2004 IEC		504	470	4	3	3	1					105	113					6	5
DUTCH TIA 1993		389	391	37	36	25	22					46	46			6	4		
EWPHE 1985		340	357	111	125	57	78	15	25							19	27		
HEP 1986		322	382	45	50	26	34	17	17	25	25	41	57	13	29	3	12	10	17
MRC 35-64 1985		6165	6093	145	134	69	71	57	56	107	131	136	193	28	60	8	10	20	50
MRC 65-74 1992		1706	1727	194	217	99	119	56	76	87	113	166	225	67	105	26	29	41	76
SCOPE 2003		2261	2247									212	226	81	99	21	22	60	77
SHEP 1991		2066	2066	164	198	73	91	49	59	87	113	178	249	85	132	8	12	77	120
STOP 1991		742	741	34	53	15	32	9	14	21	26	46	75	24	47	3	13	21	34
SYSTEUR 1997		2219	2133	120	125	58	70	9	13	55	61	110	144	31	58	14	20	17	44
CAMELOT 2004 IC + IEC	fumeur	344	182	6	3	3	1			12	6	59	36					5	7
CAMELOT 2004 IC		178	182	2	3	1	1					30	36					3	7
CAMELOT 2004 IEC		166	182	4	3	2	1					29	36					2	7
DUTCH TIA 1993		343	350	27	22	16	11					51	49			5	4		
EWPHE 1985		76	67	24	24	10	15	4	8							2	4		
HEP 1986		95	78	15	19	11	15	8	11	10	13	17	22	7	9	1	3	6	6
MRC 35-64 1985		2488	2531	101	119	65	68	48	41	114	102	149	157	32	48	10	17	22	31
MRC 65-74 1992		476	485	107	98	62	61	29	34	41	46	92	84	34	29	11	13	23	16
SCOPE 2003		216	213									30	42	8	16	0	0	8	16
SHEP 1991		297	305	49	44	17	21	10	14	17	28	37	57	18	27	2	2	16	25
STOP 1991		64	61	2	5	2	5	1	3	7	7	12	14	5	6	1	1	4	5
SYSTEUR 1997		179	164	18	23	10	12	1	2	8	16	18	19	6	3	4	1	2	2
Abréviations:		AVC : Accident Vasculaire Cérébral, ECM: Evénements coronariens majeurs, ECVM: Evénements cardiovasculaires majeurs, F: Fatal, GDR: Groupe de Randomisation, MCV: Mortalité cardio-vasculaire, NF : Non Fatal, T+: Traitement, T-: Placebo, TT: Totaux																	

2 Données brutes concernant les études de type intensification thérapeutique vs traitement standard.

ETUDE/ANNEE	GDR	Effectif	Effectif	Décès	Décès	MCV	MCV	IDM F	IDM F	ECM	ECM	ECVM	ECVM	AVC TT	AVC TT	AVC F	AVC F	AVC NF	AVC NF	
		T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	
HDFP 1979	non fumeur	3369	3332	170	202	101	122	69	74	145	175	197	247	53	80	15	23	38	57	
HOT 1998		10540	5267	282	158	132	77					328	196	151	84					
HDFP 1979	fumeur	2116	2123	180	218	94	118	62	74	130	168	173	234	49	79	14	29	35	50	
HOT 1998		1986	997	119	30	54	10					123	36	49	10					
Abréviations:		AVC : Accident Vasculaire Cérébral, ECM: Evénements coronariens majeurs, ECVM: Evénements cardiovasculaires majeurs, F: Fatal, GDR: Groupe de Randomisation, MCV: Mortalité cardio-vasculaire, NF : Non Fatal, T+: Traitement intensif, T-: traitement non intensif, TT: Totaux																		

Annexe 8: Forests Plots de la Méta-analyse du groupe traitement actif vs placebo ou absence de traitement (groupe 1)

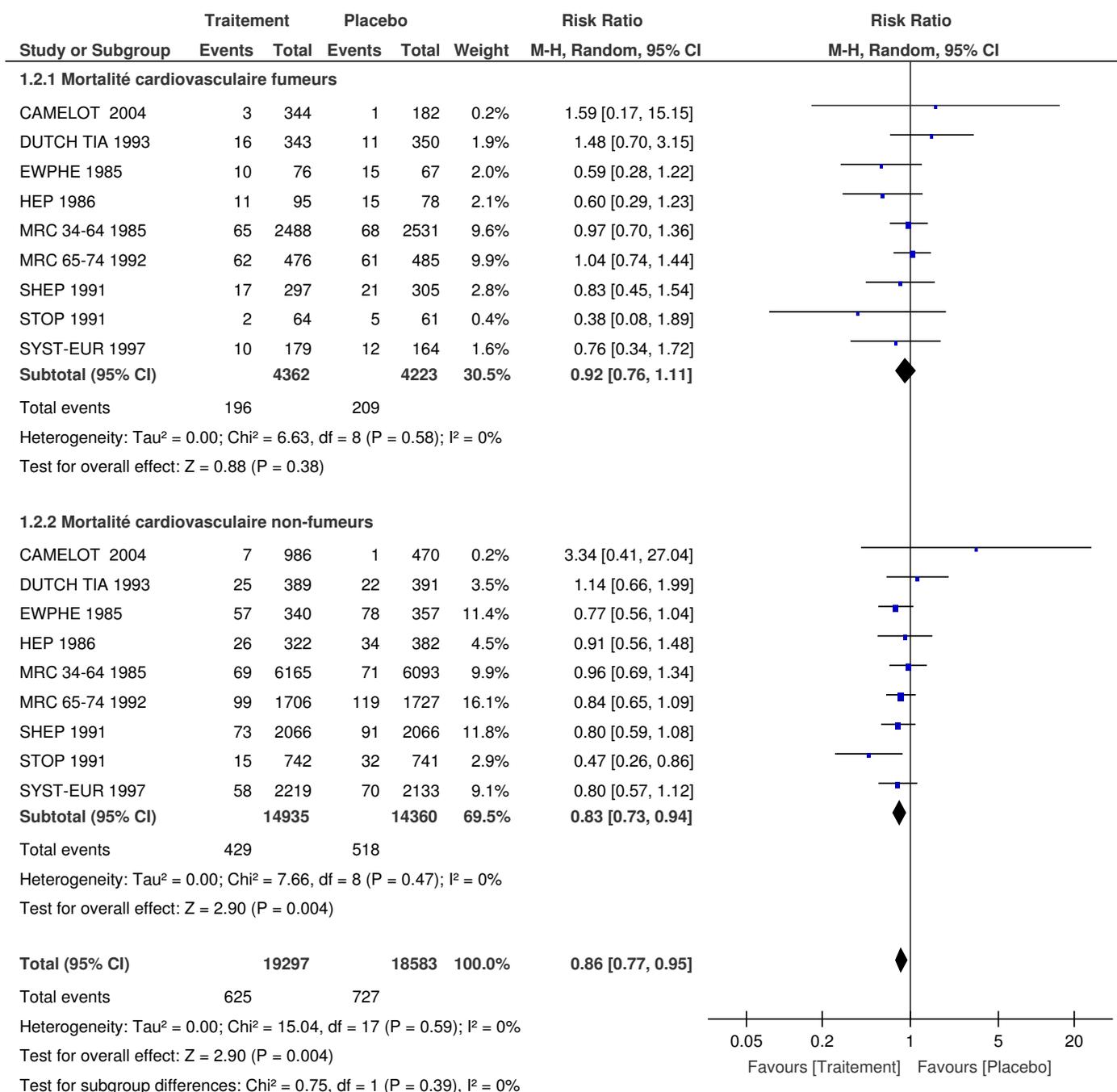
8.1 Forest Plot : Décès



8.1 Forest Plot : Décès.

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Décès (mortalité toutes causes), encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

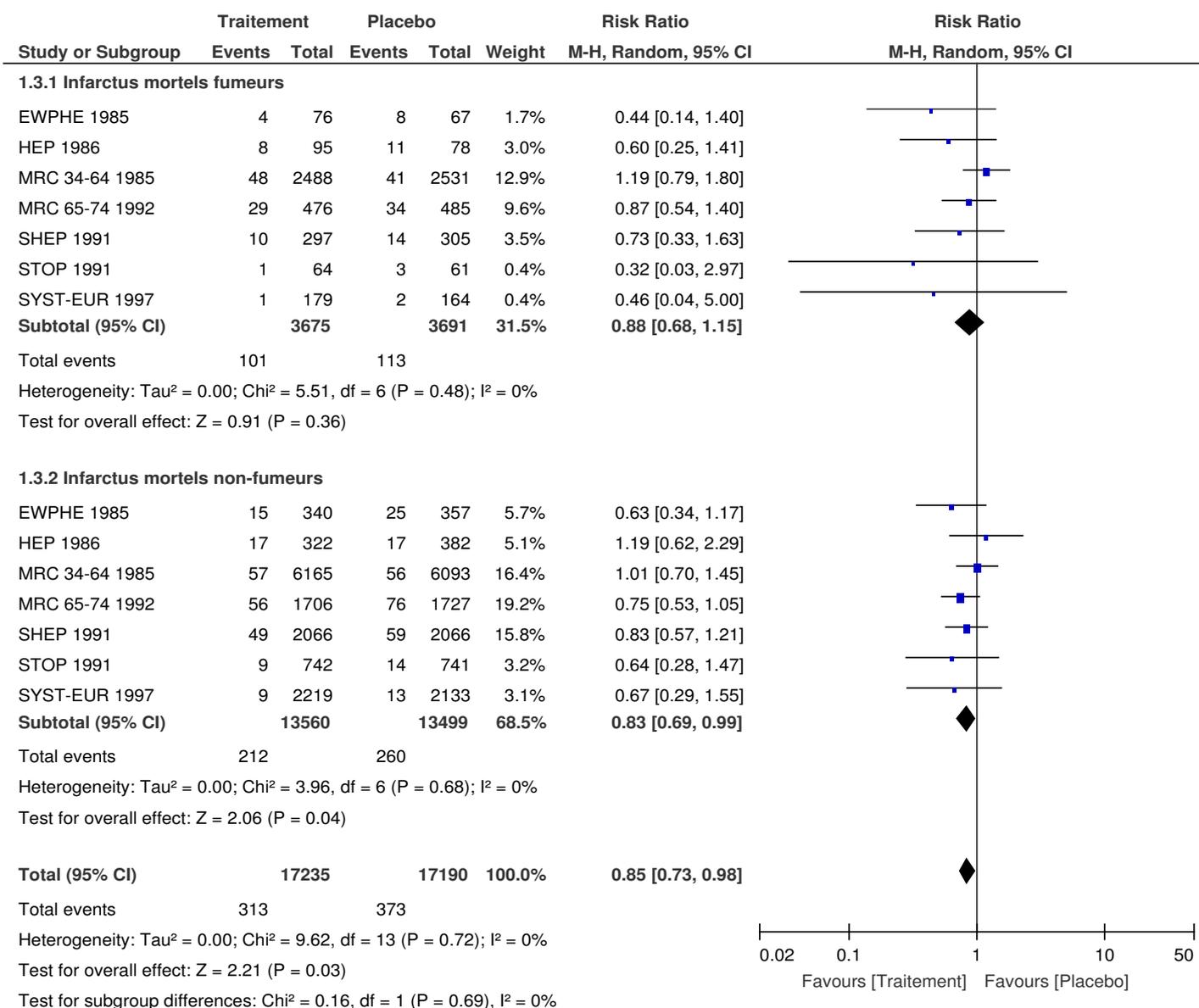
8.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire



8.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire.

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Mortalité Cardiovasculaire, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

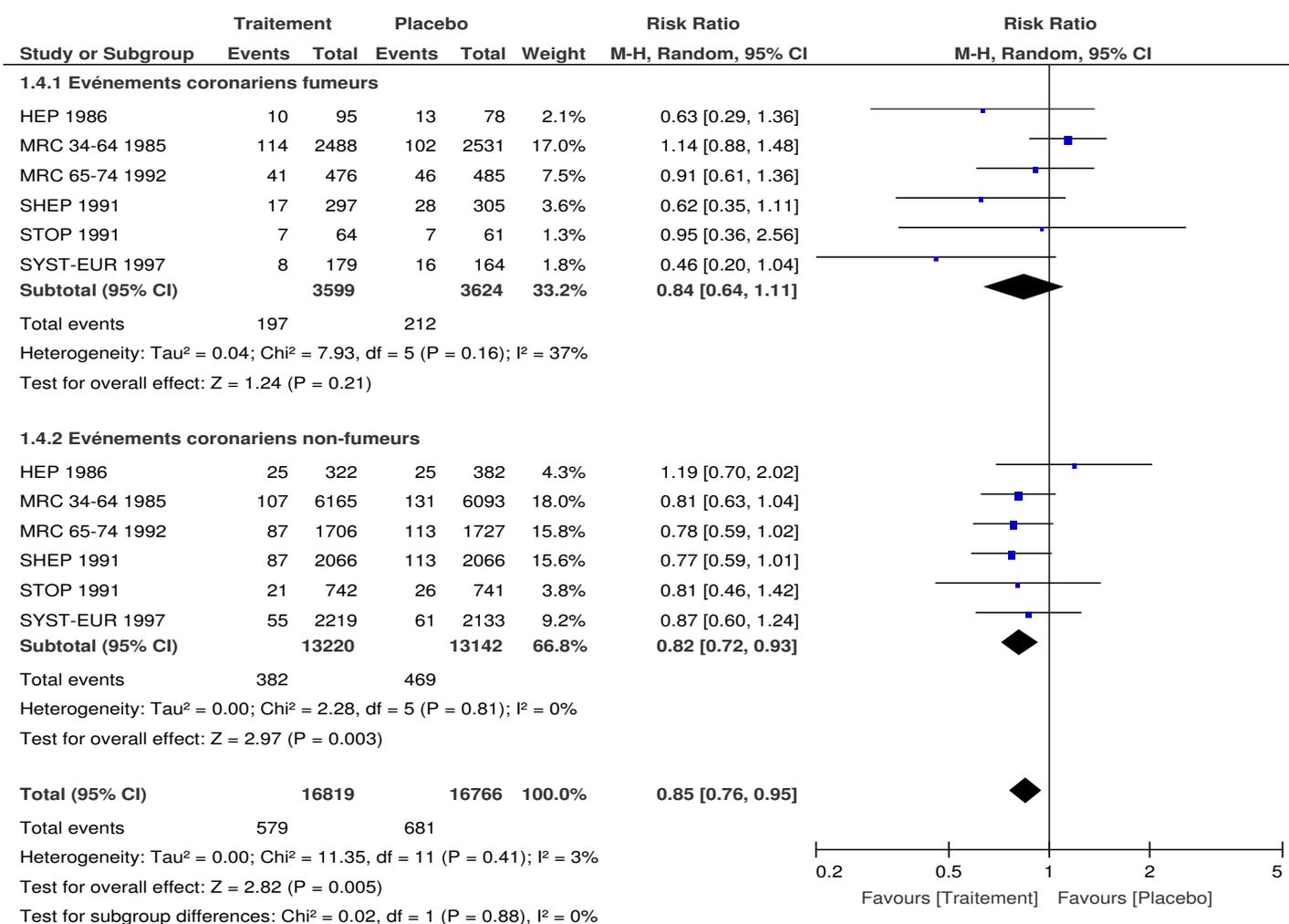
8.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels



8.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Infarctus du myocarde mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

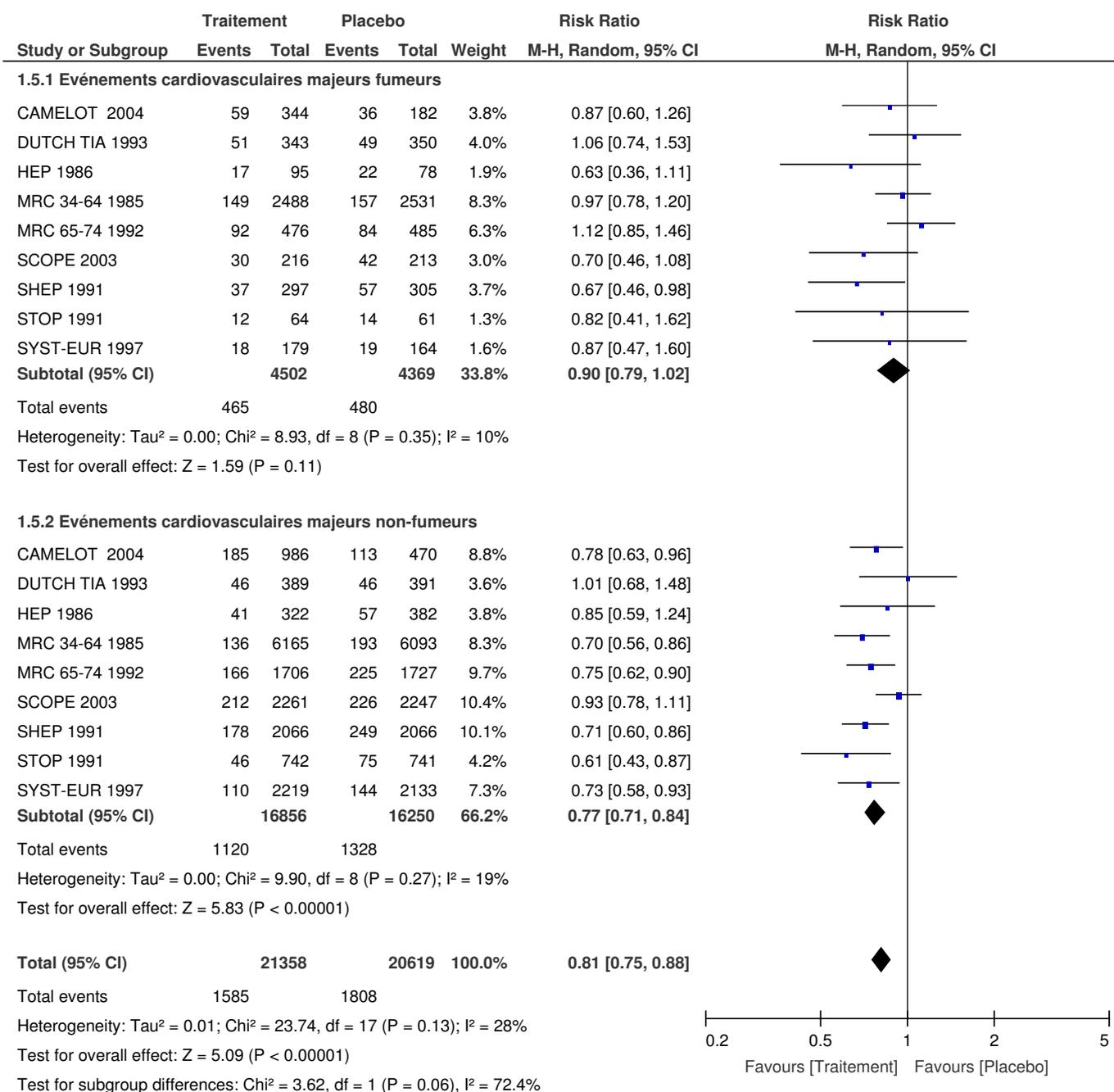
8.4 Forest Plot : Événements coronariens majeurs



8.4 Forest Plot : Événements coronariens majeurs

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Événements coronariens majeurs, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

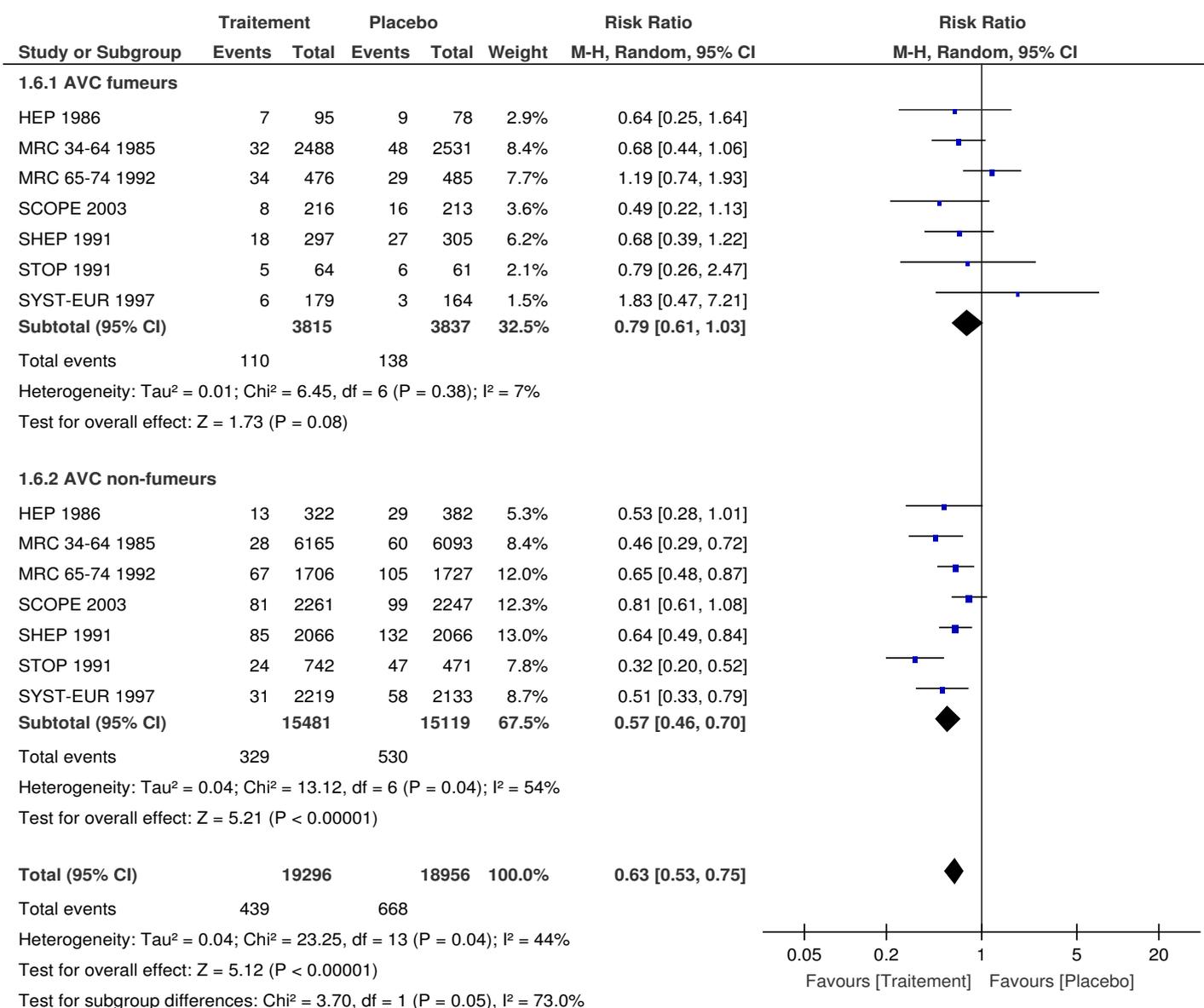
8.5 Forest Plot : Événements cardiovasculaires majeurs



8.5 Forest Plot : Événements cardiovasculaires majeurs

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Évènements cardiovasculaires majeurs, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

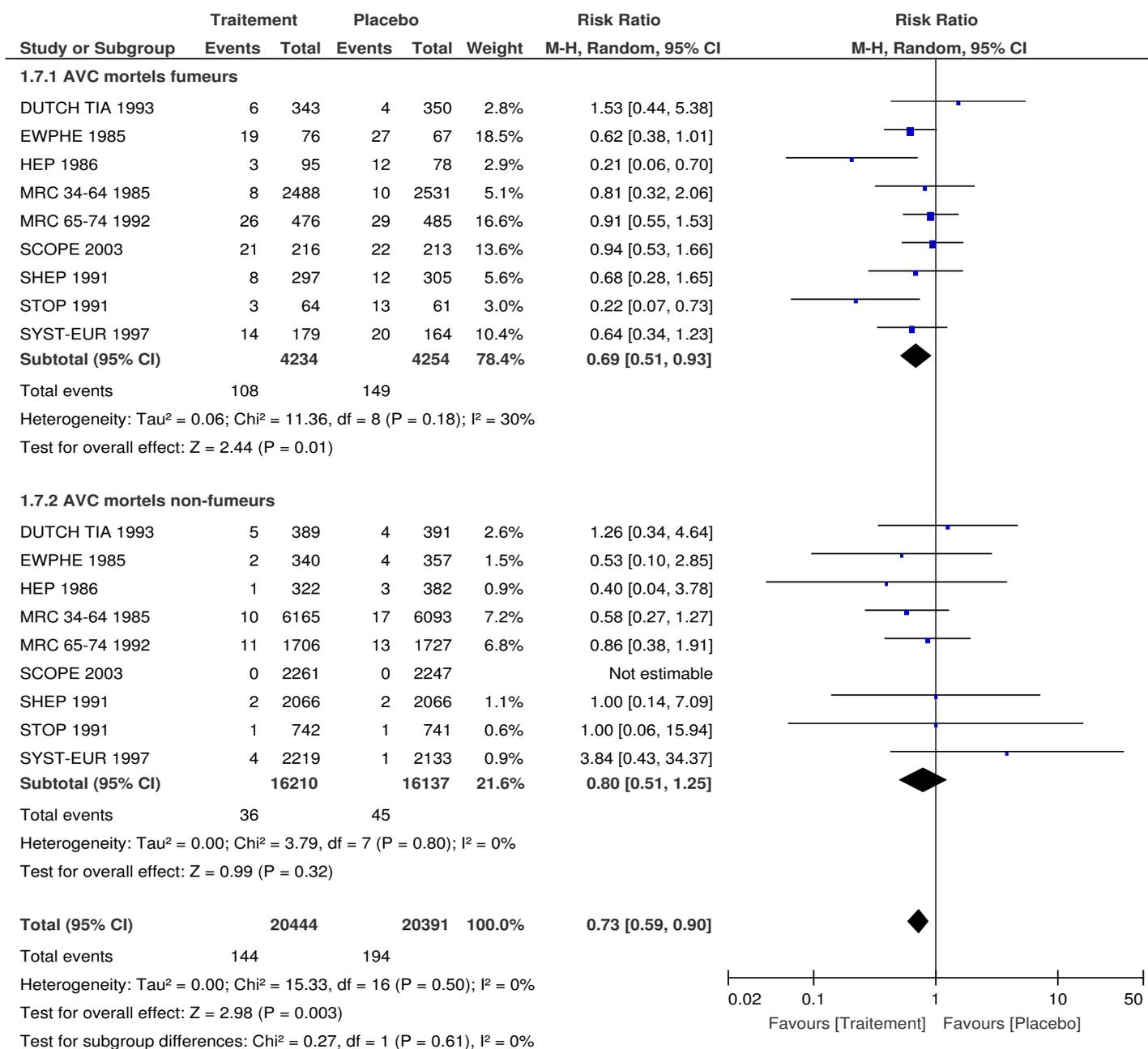
8.6 Forest Plot : AVC



8.6 Forest Plot : AVC

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

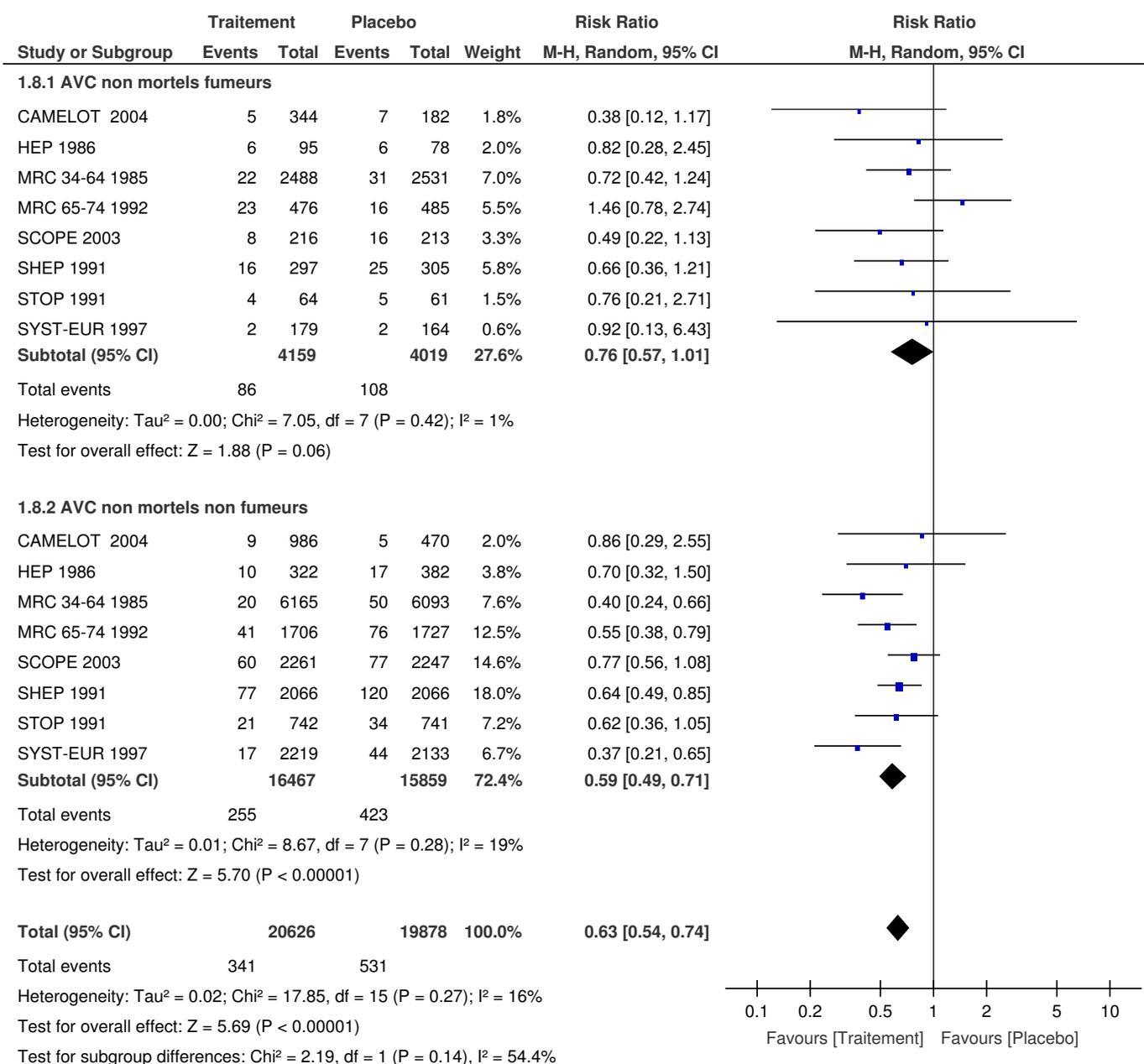
8.7 Forest Plot : AVC mortels



8.7 Forest Plot : AVC mortels

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

8.8 Forest Plot : AVC non mortels

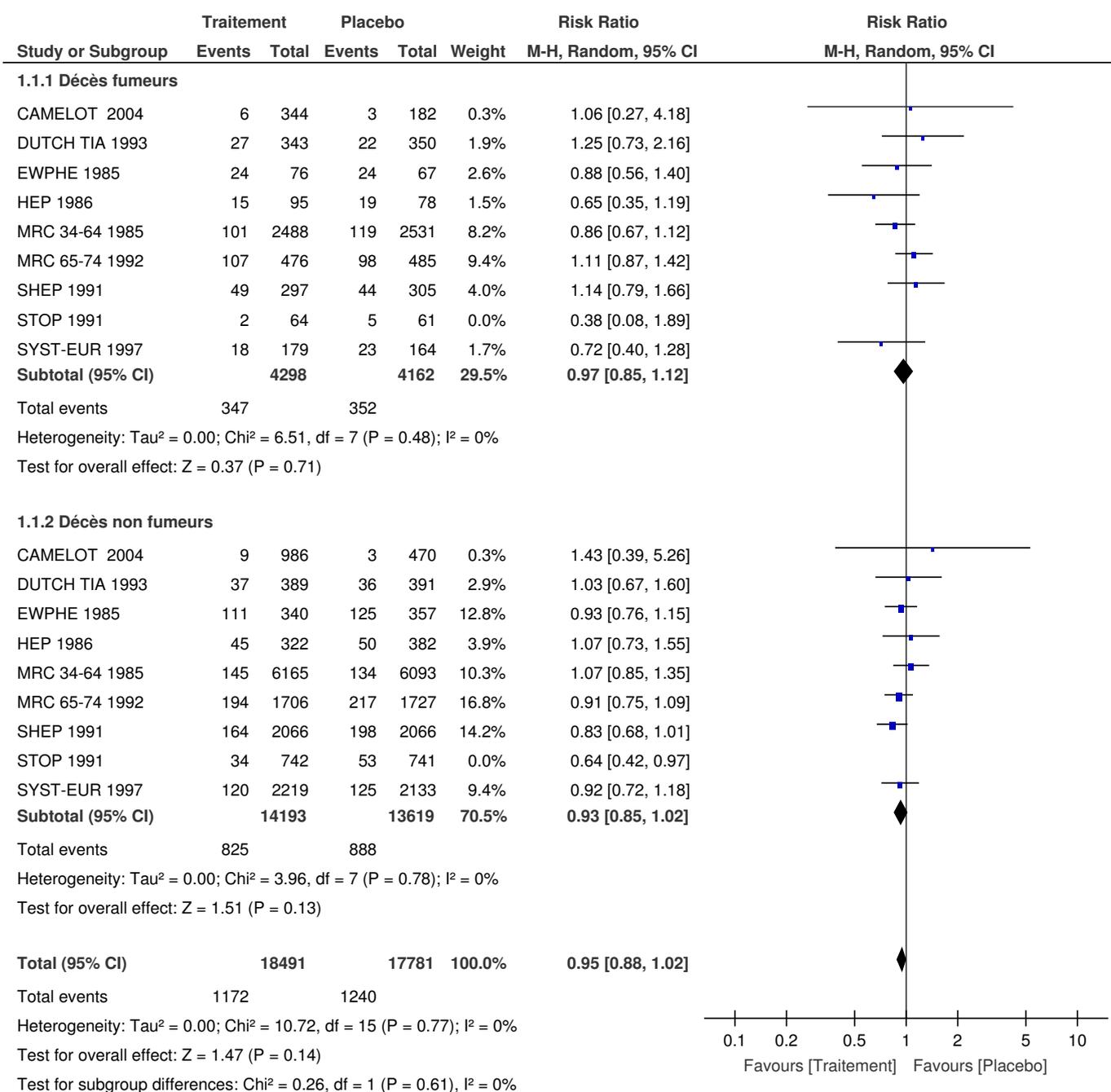


8.8 Forest Plot : AVC non mortels.

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC non mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

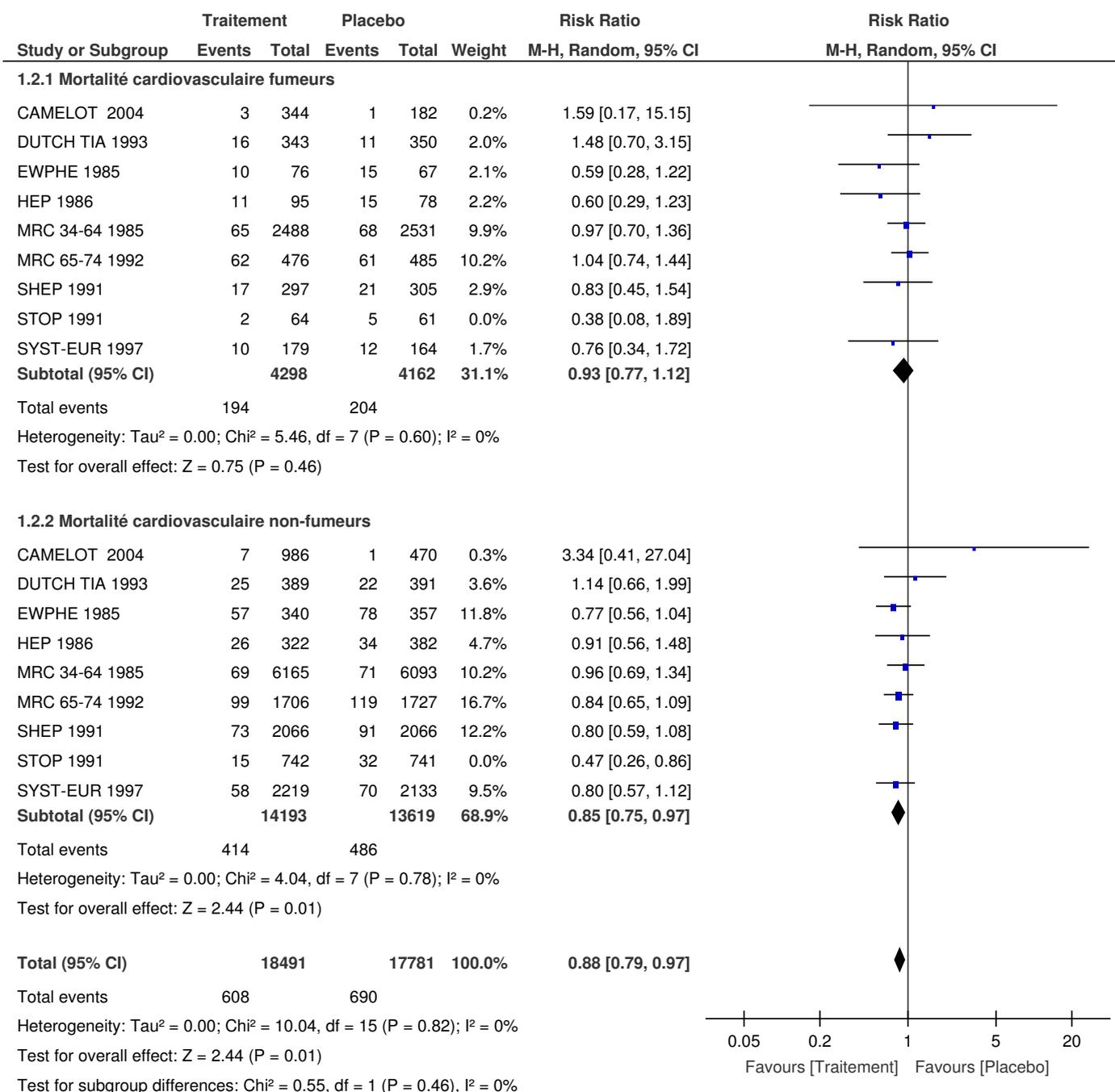
Annexe 9: Forests Plots de la Méta-analyse du groupe traitement actif vs placebo ou absence de traitement (Groupe 1), avec retrait de STOP

9.1 Forest Plot : Décès



9.1 Forest Plot : Décès. Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Décès (mortalité toutes causes), encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

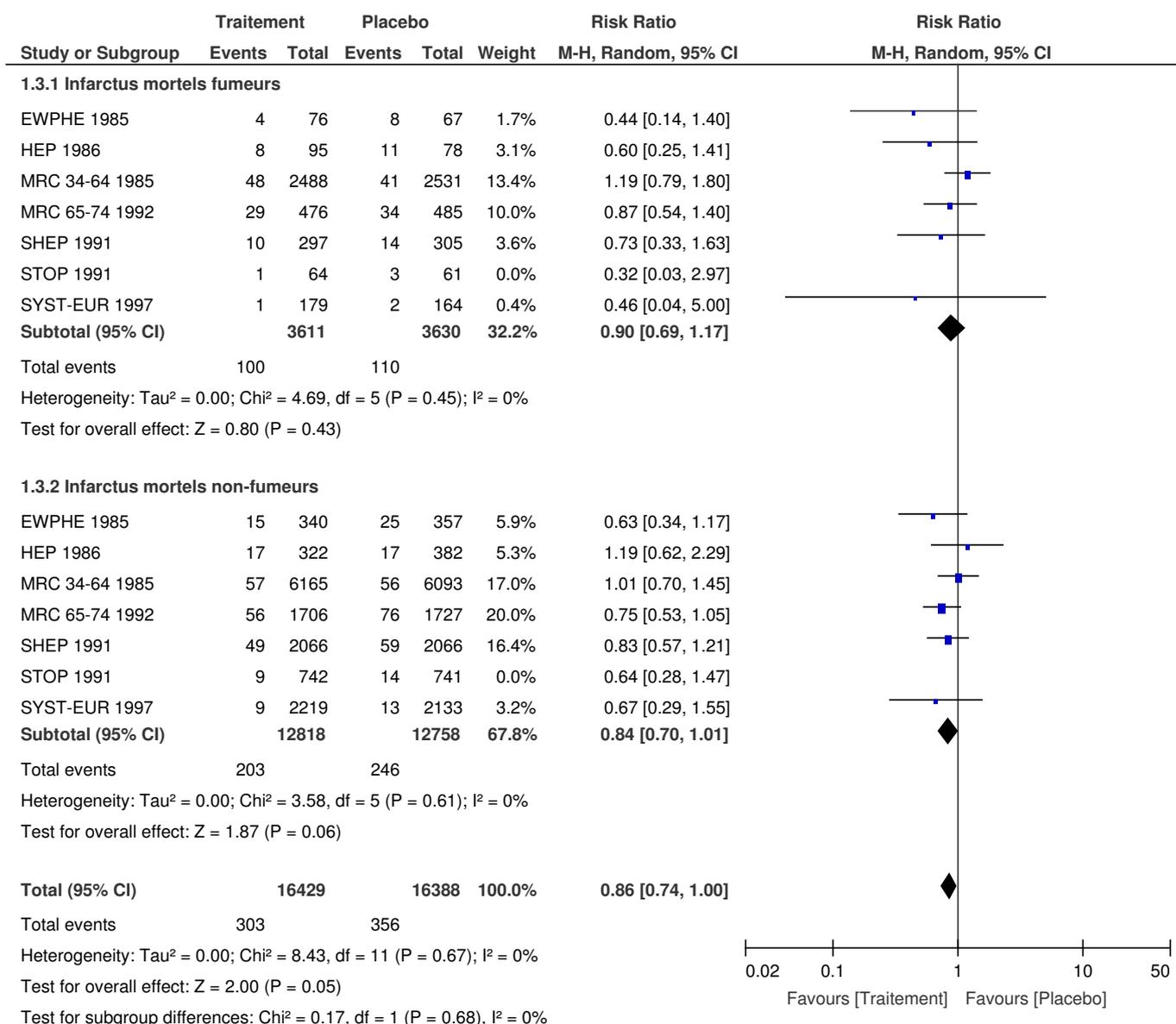
9.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire



9.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Mortalité Cardiovasculaire, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

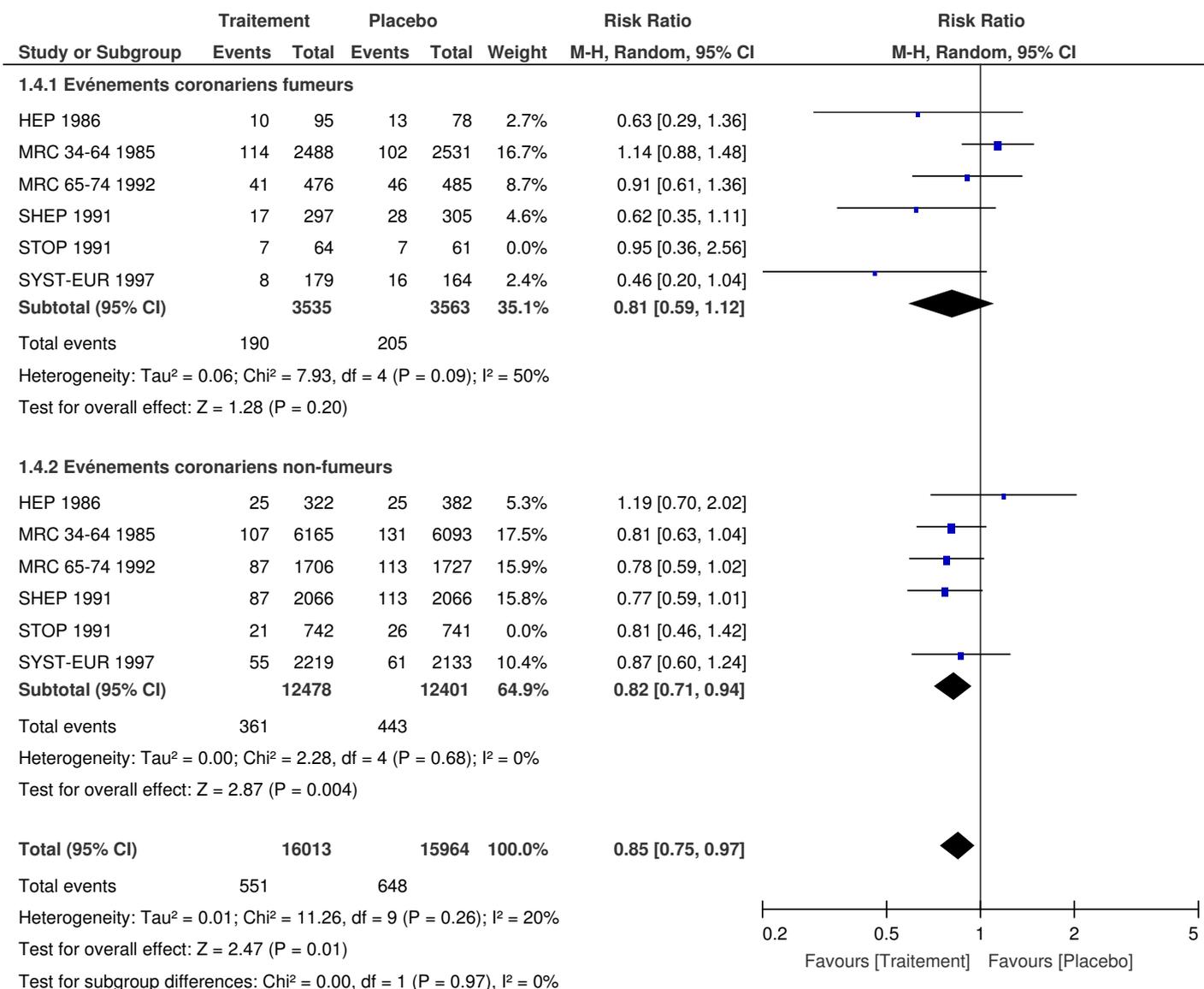
9.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels



9.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Infarctus du myocarde mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

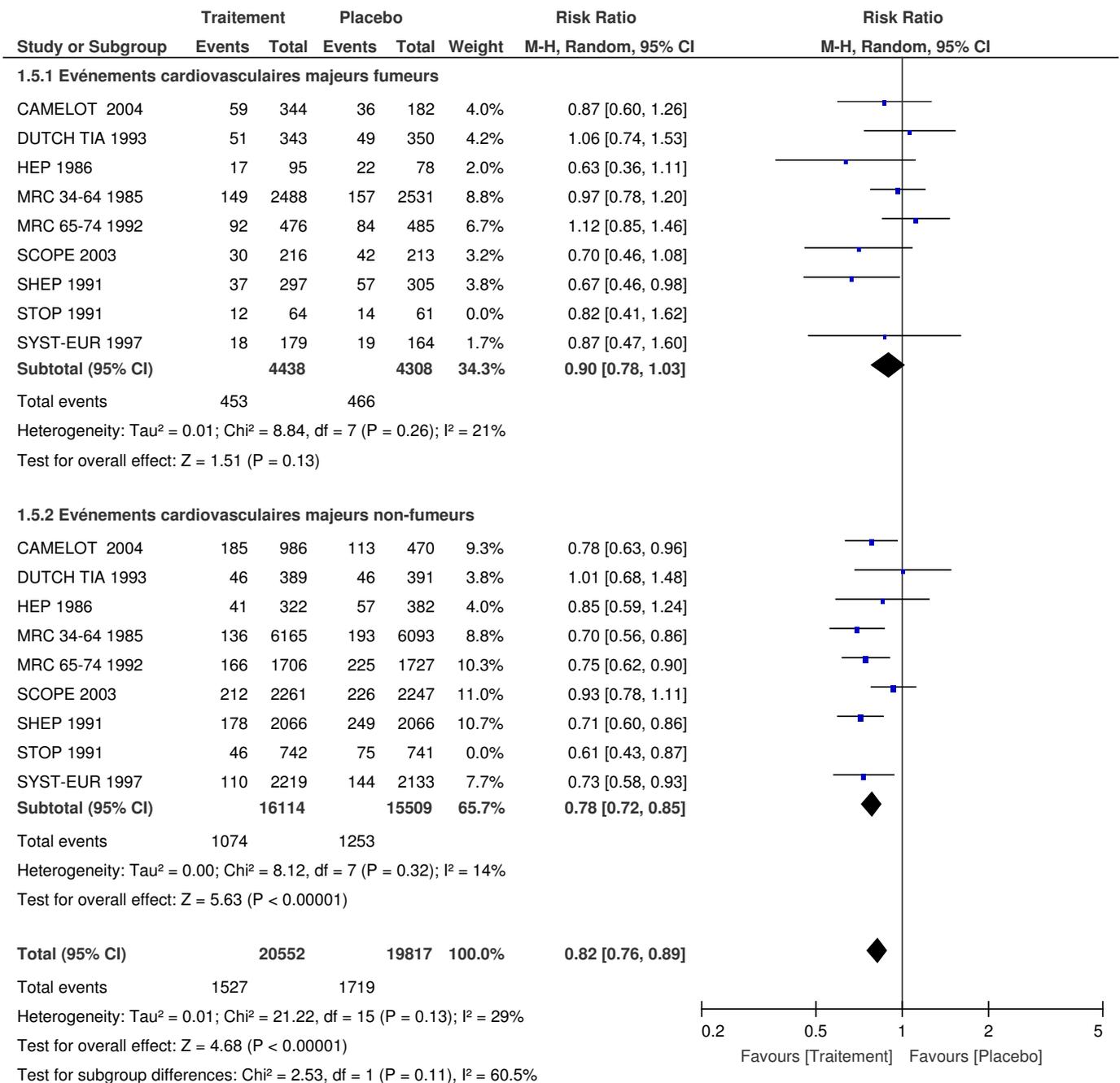
9.4 Forest plot : Événements coronariens majeurs



9.4 Forest Plot : Evènements coronariens majeurs

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Evènements coronariens majeurs, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

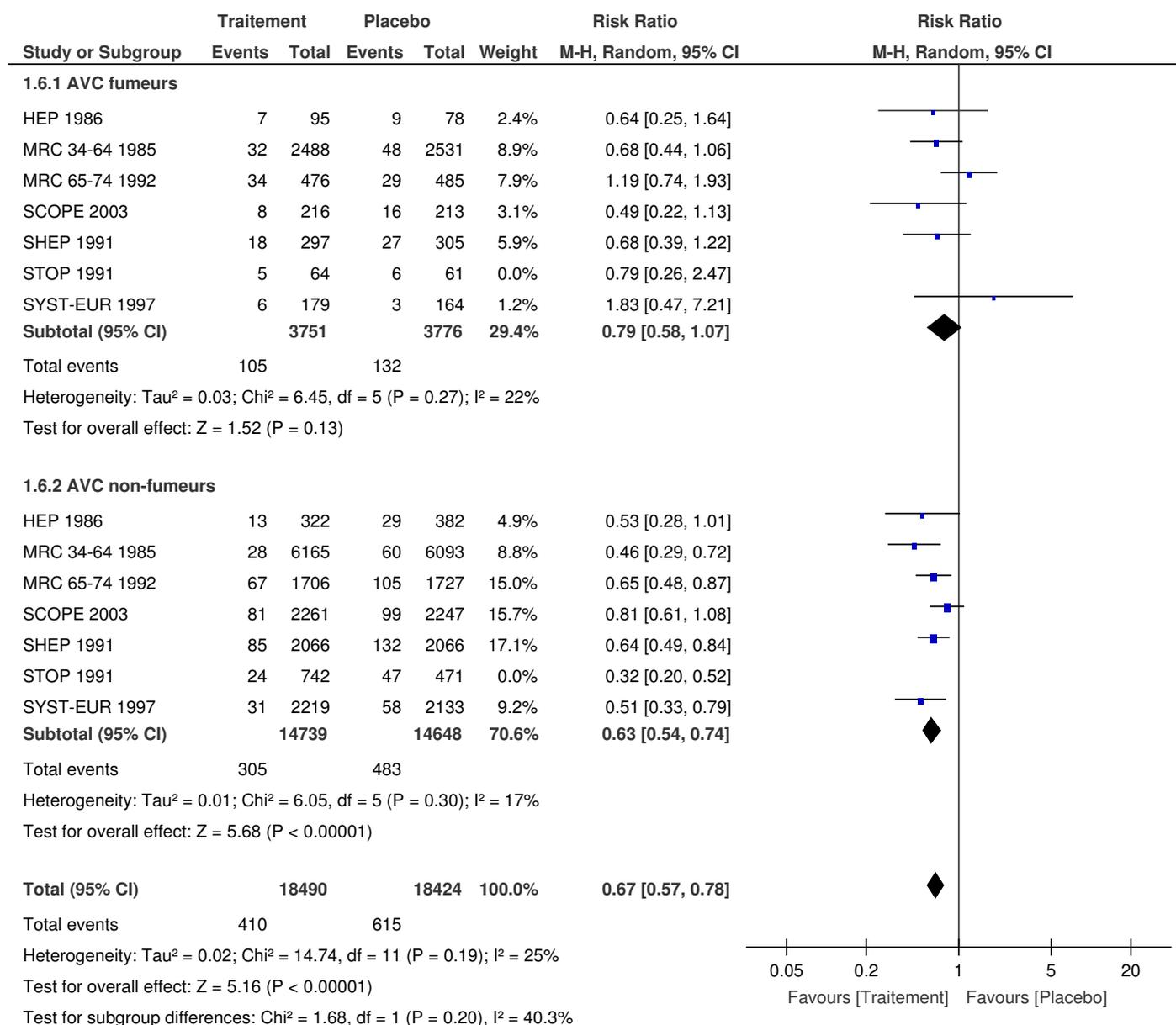
9.5 Forest plot : Evénements cardiovasculaires majeurs



9.5 Forest Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Evénements cardiovasculaires majeurs, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

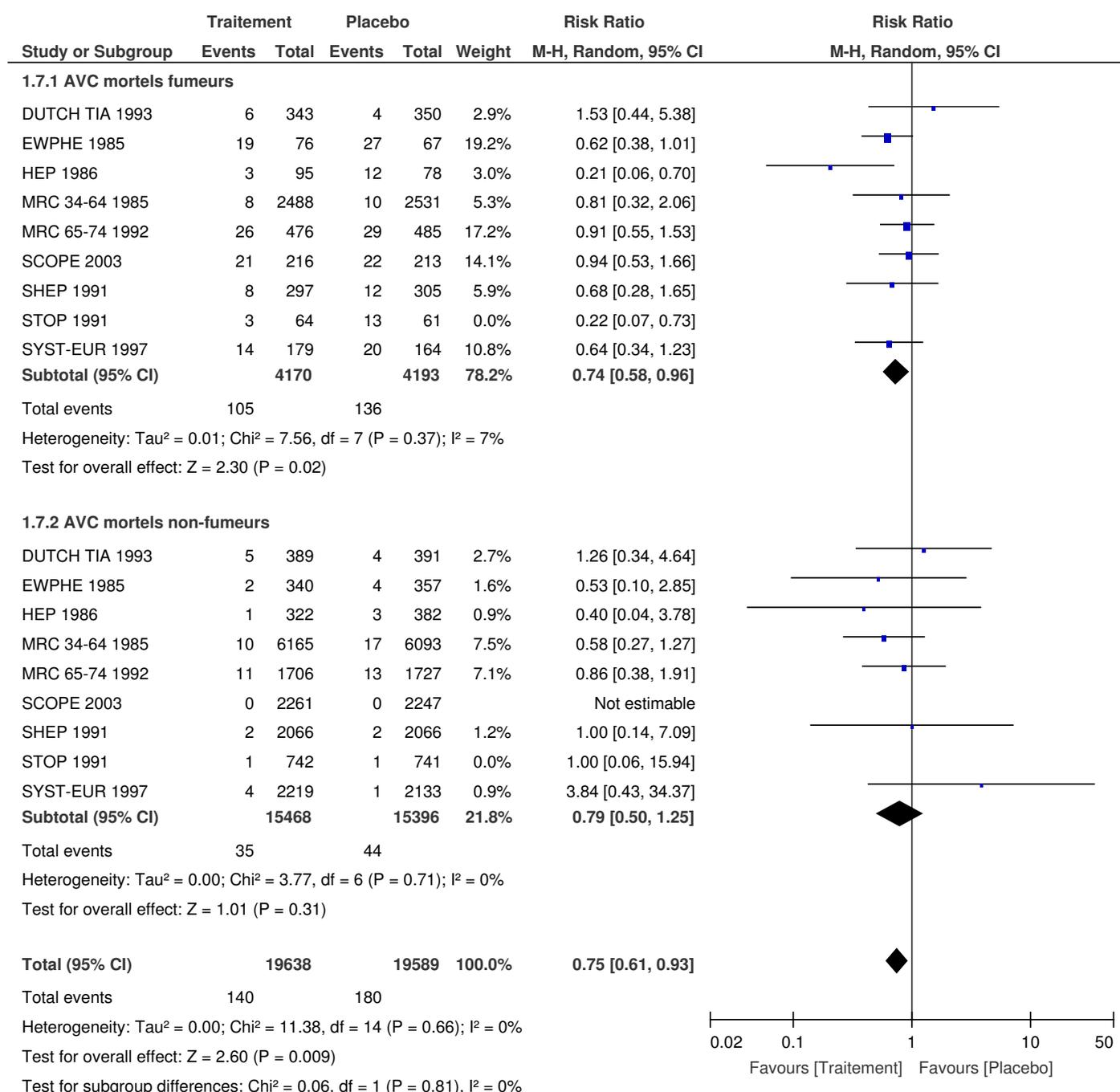
9.6 Forest plot : AVC



9.6 Forest Plot : AVC

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

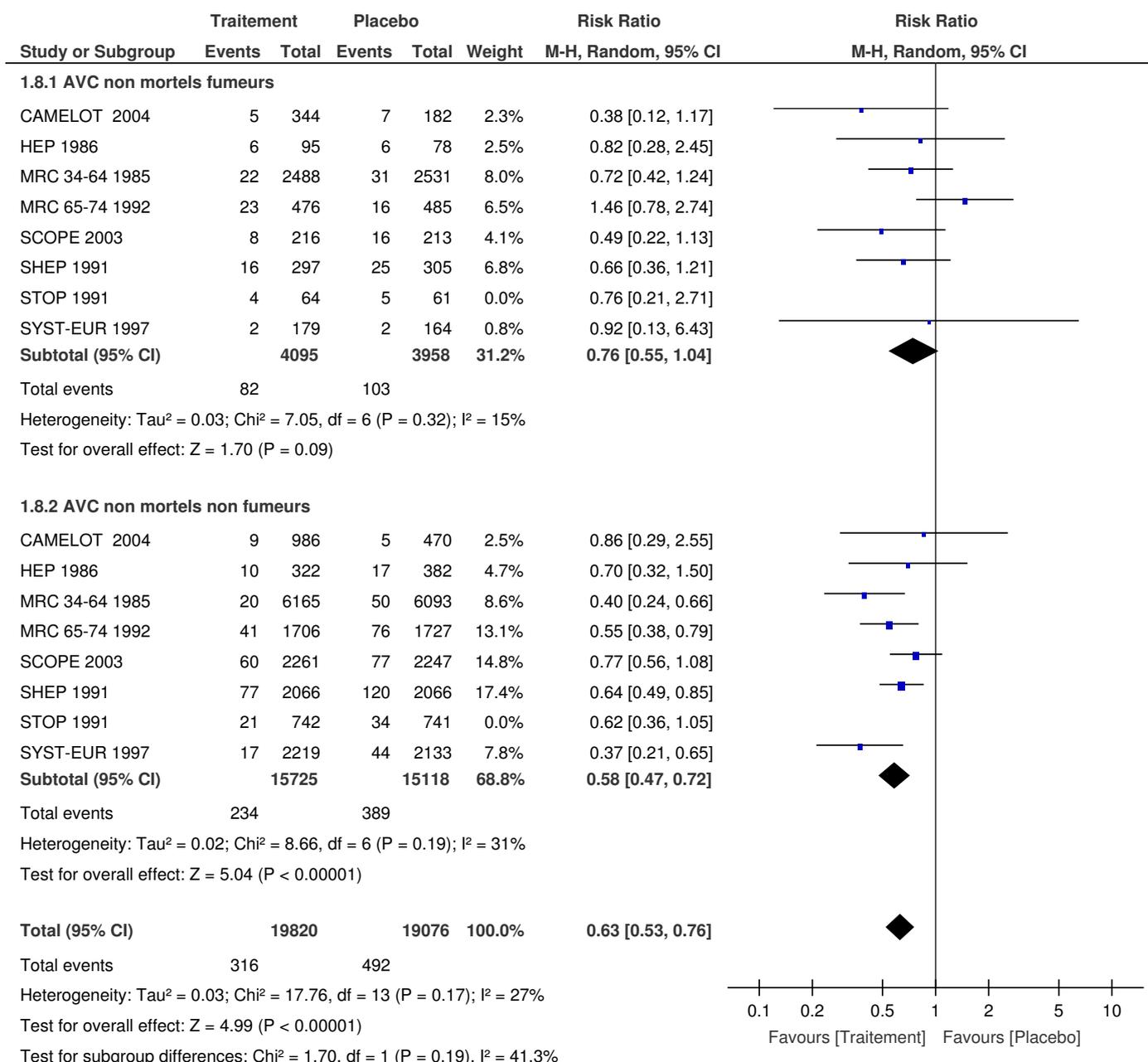
9.7 Forest plot : AVC mortels



9.7 Forest Plot : AVC mortels

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

9.8 Forest plot : AVC non mortels

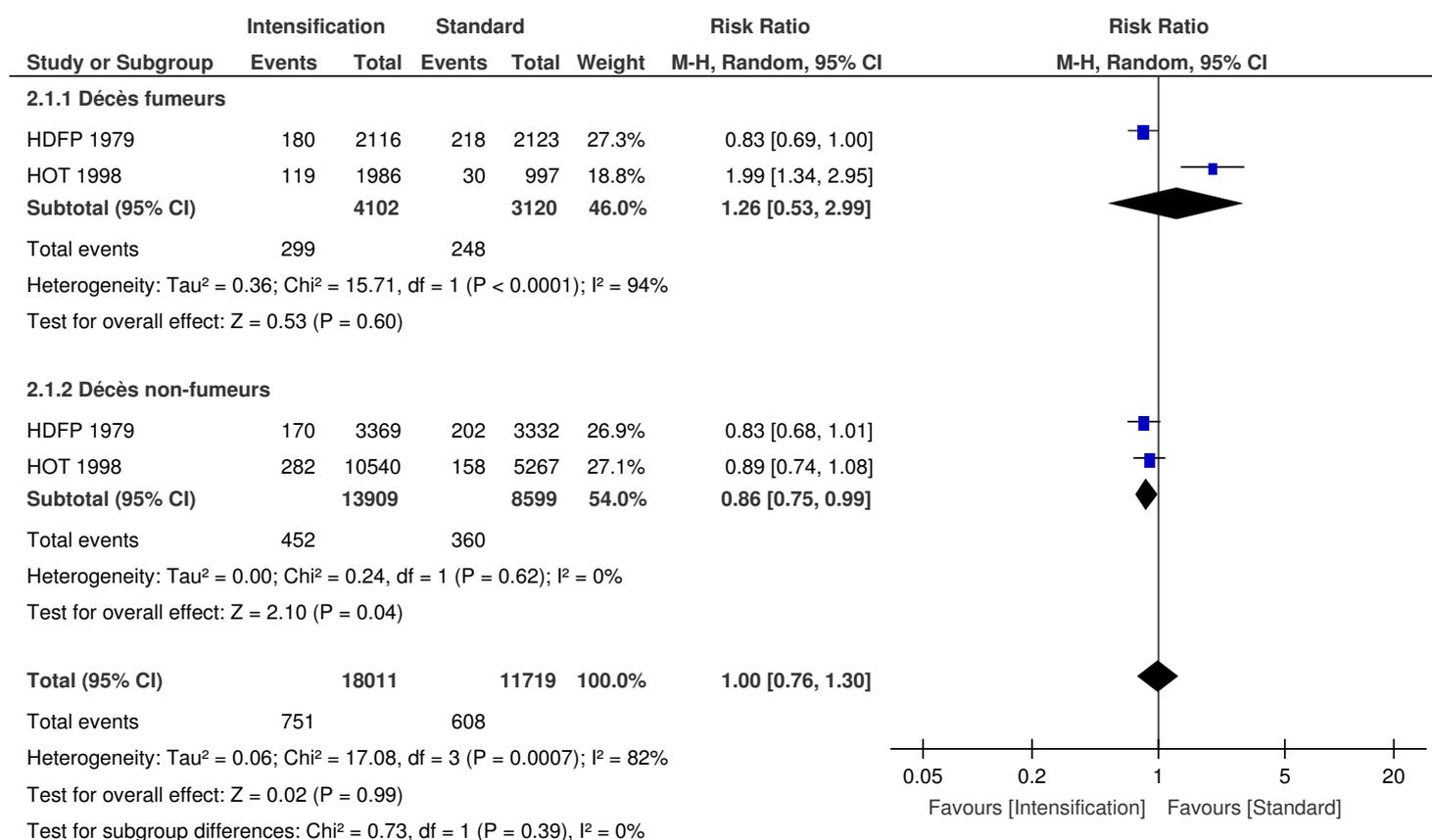


9.8 Forest Plot : AVC non mortels

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC non mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

Annexe 10: Forests Plots de la Méta-analyse d'essais d'intensification thérapeutique versus traitement standard (Groupe 2)

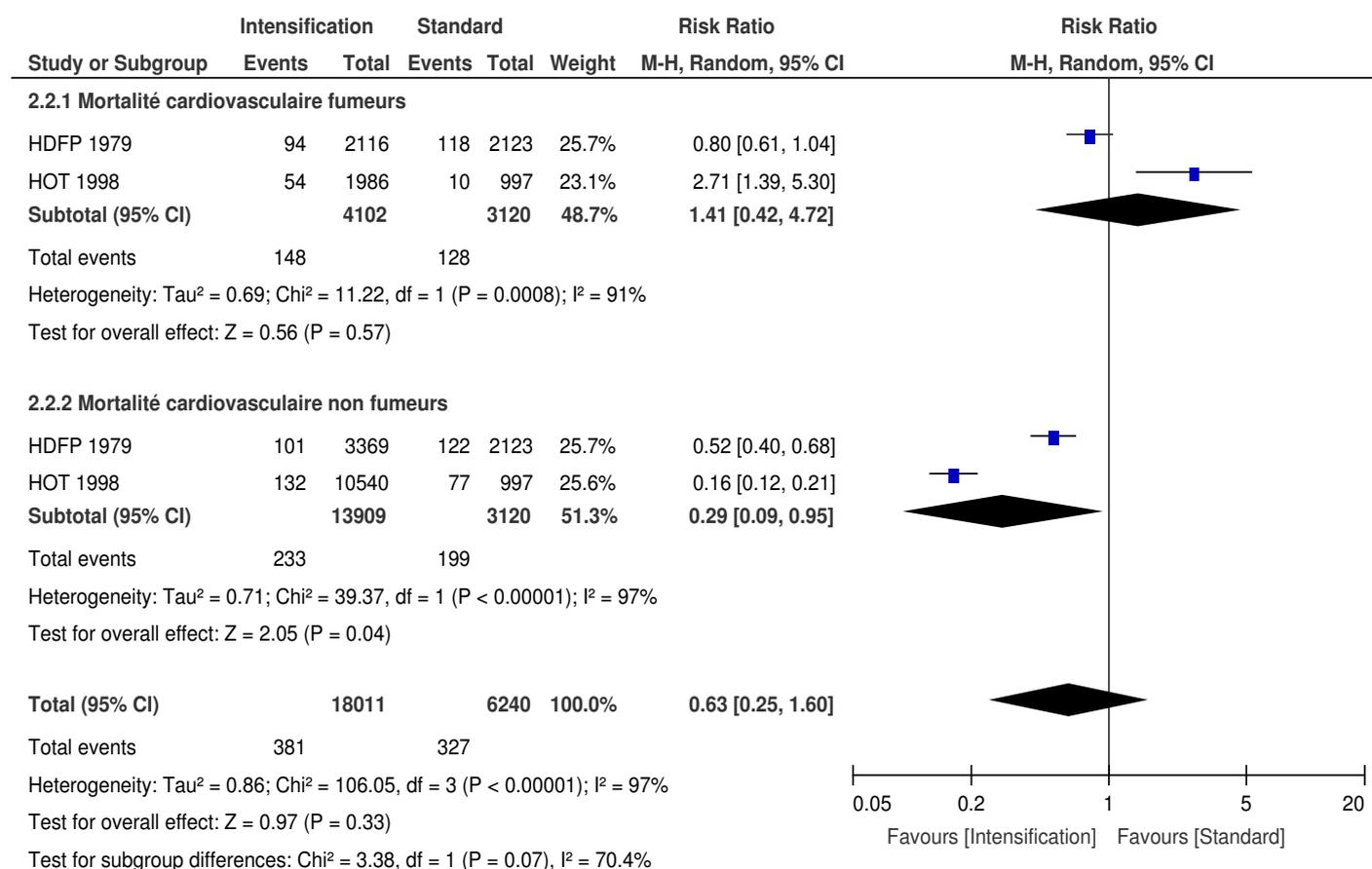
10.1 Forest plot : Décès



10.1 Forest Plot : Décès

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Décès (mortalité toutes causes), encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

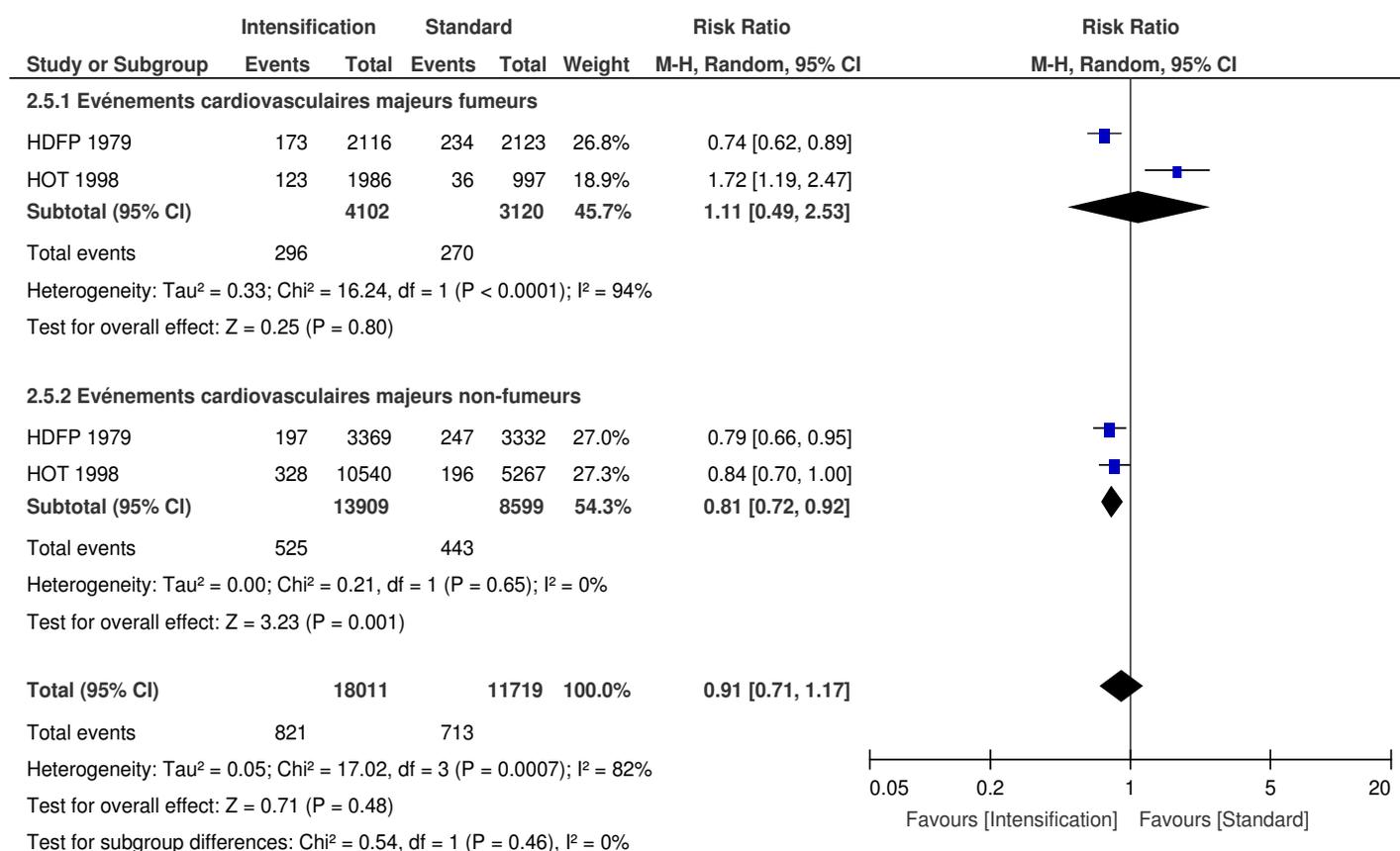
10.2 Forest plot : Mortalité Cardiovasculaire



10.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Mortalité Cardiovasculaire, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

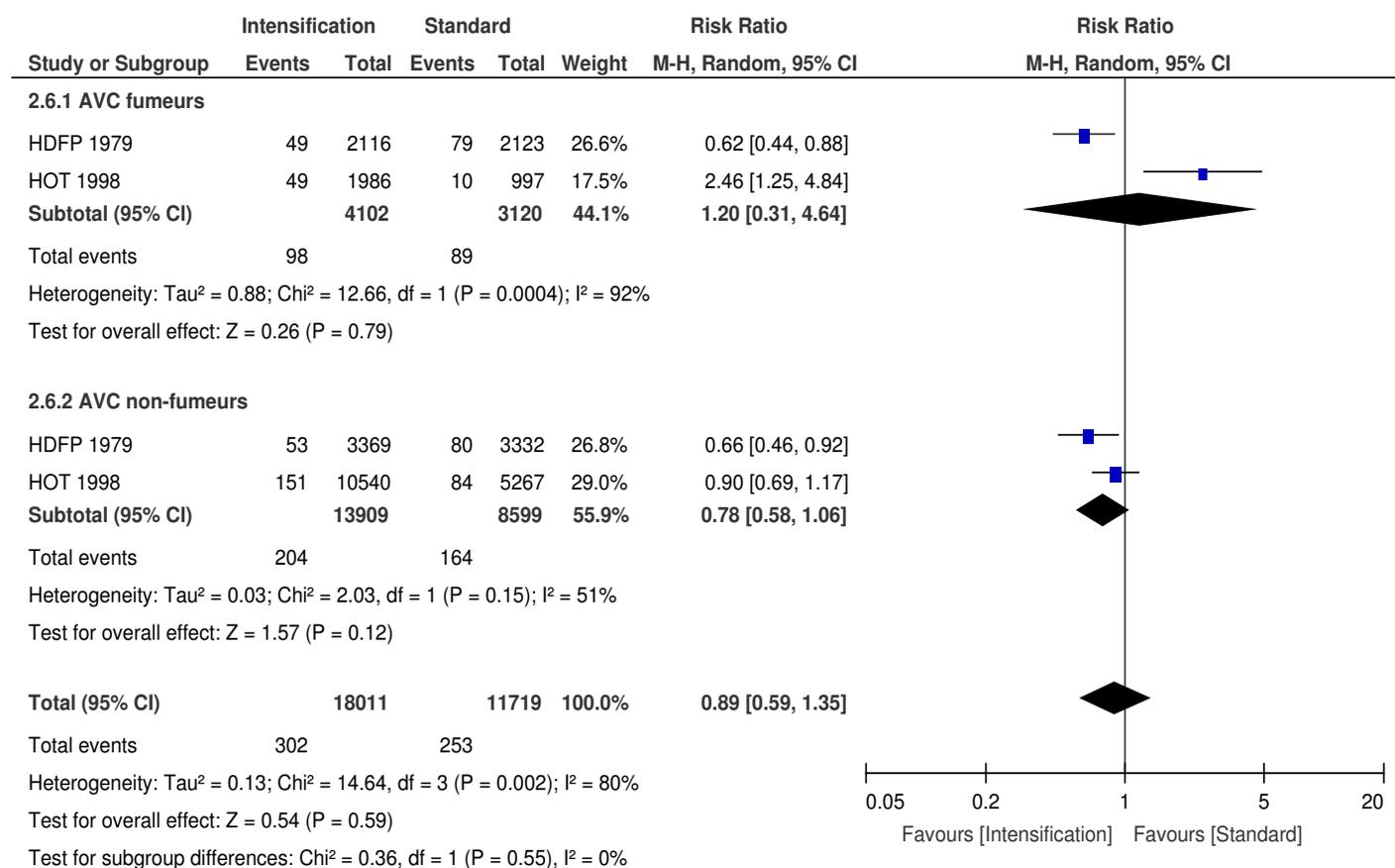
10.3 Forest plot : Événements cardiovasculaires majeurs



10.3 Forest Plot : Événements cardiovasculaires majeurs

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Évènements cardiovasculaires majeurs, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

10.4 Forest plot : AVC

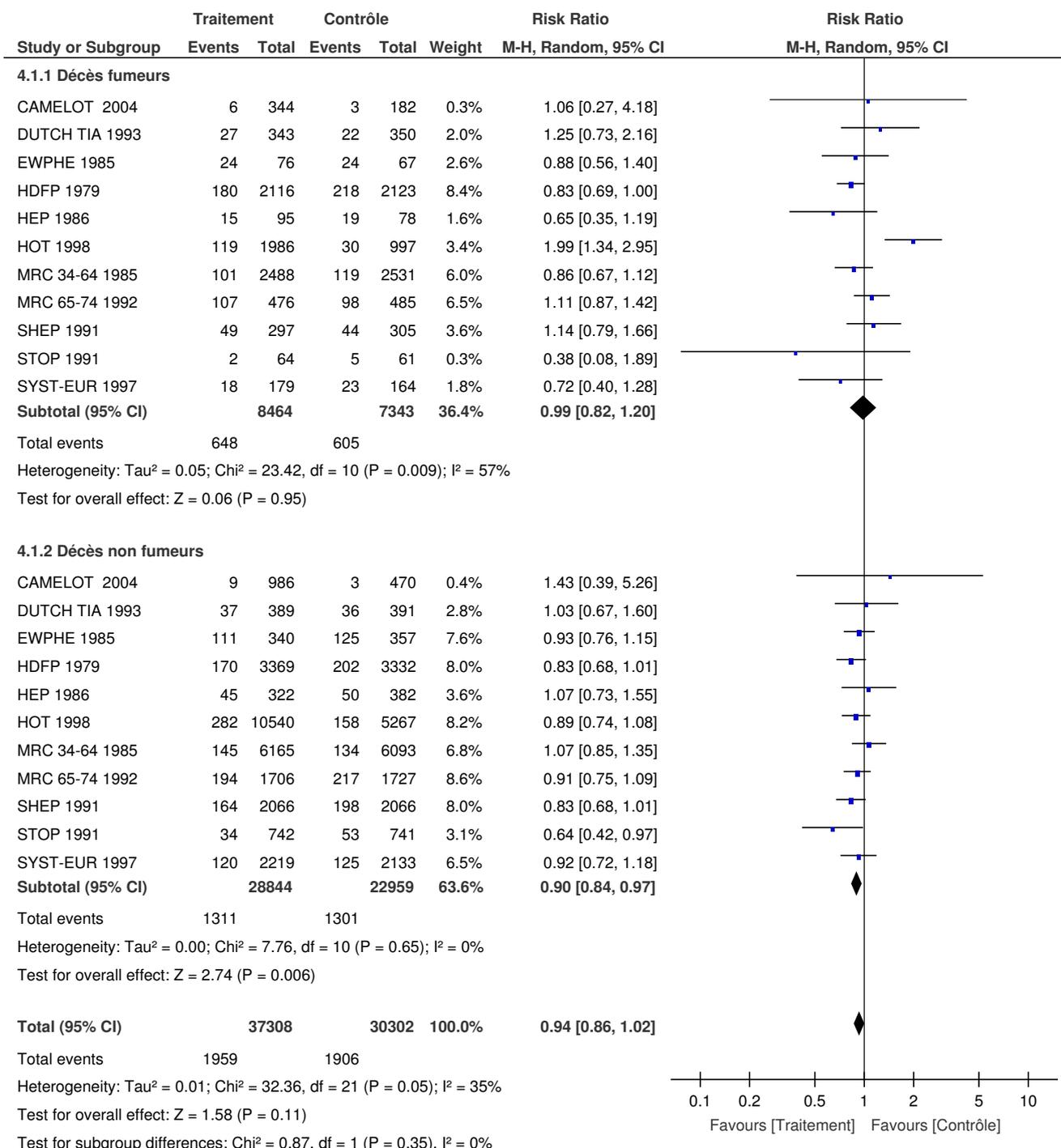


10.4 Forest Plot : AVC

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

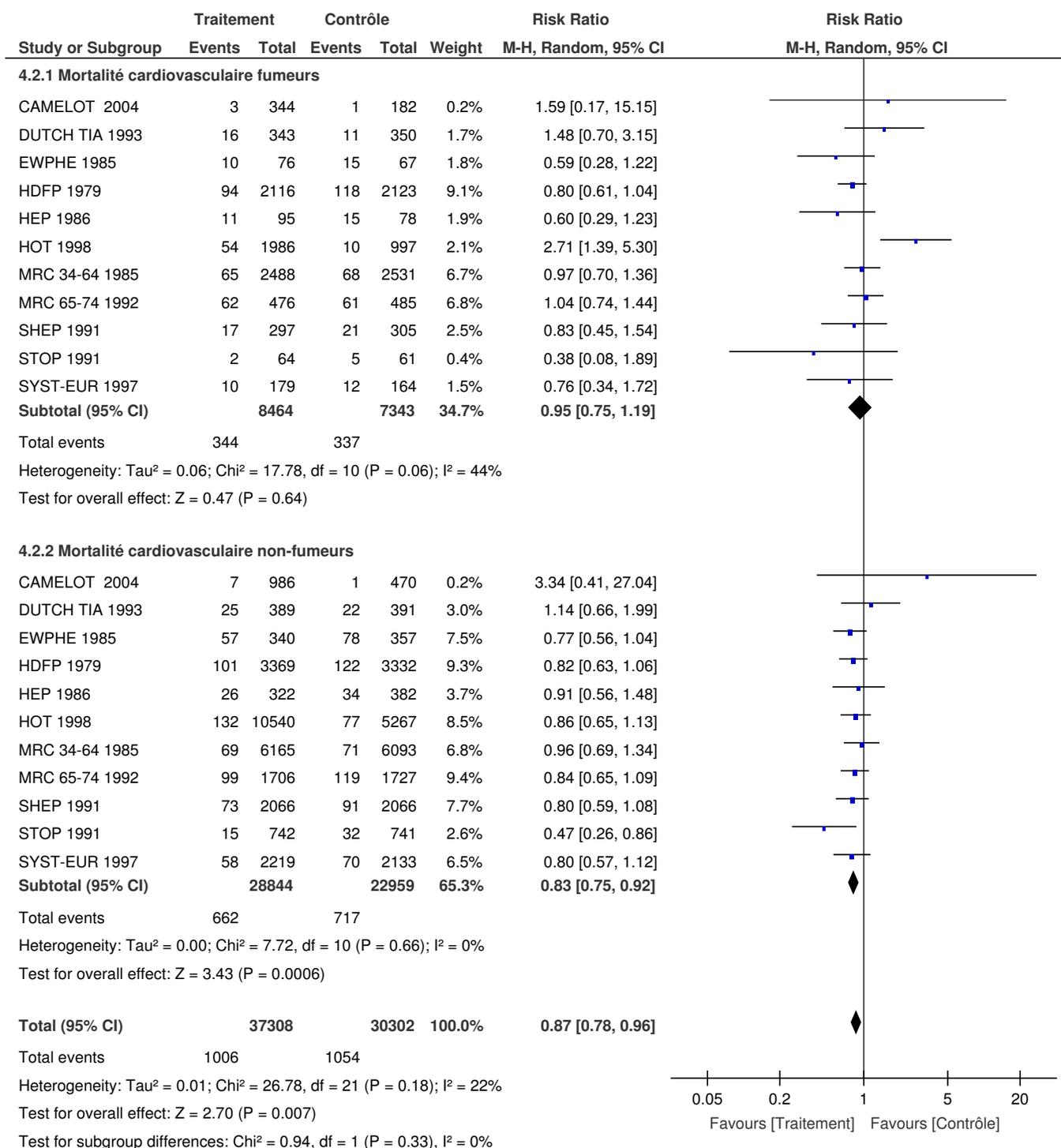
Annexe 11: Forests Plots de la Méta-analyse de l'ensemble des essais cliniques (Groupe 3)

11.1 Forest Plot : Décès



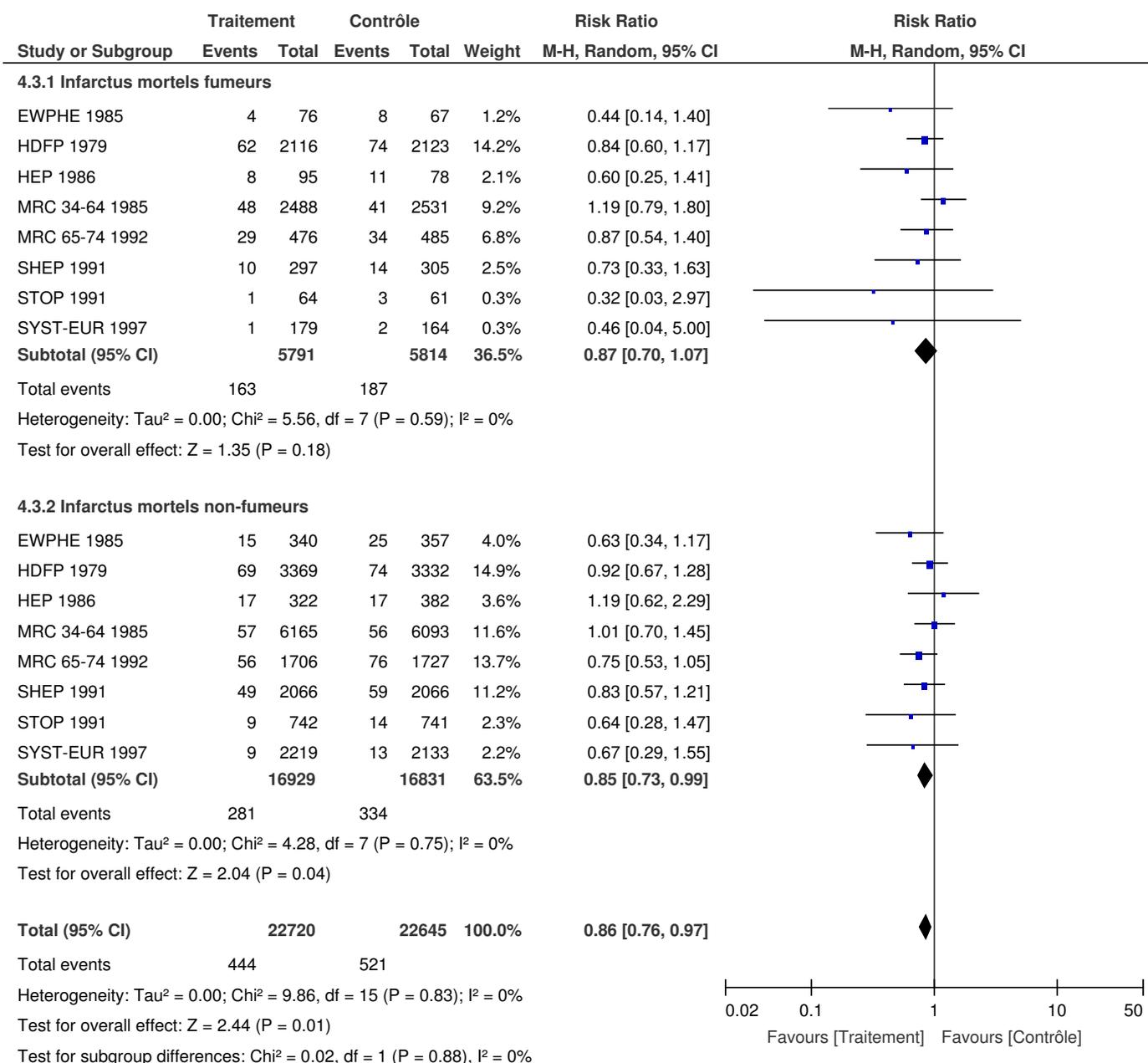
11.1 Forest Plot : Décès. Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Décès (mortalité toutes causes), encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

11.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire



11.2 Forest Plot : Mortalité Cardiovasculaire. Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Mortalité Cardiovasculaire, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

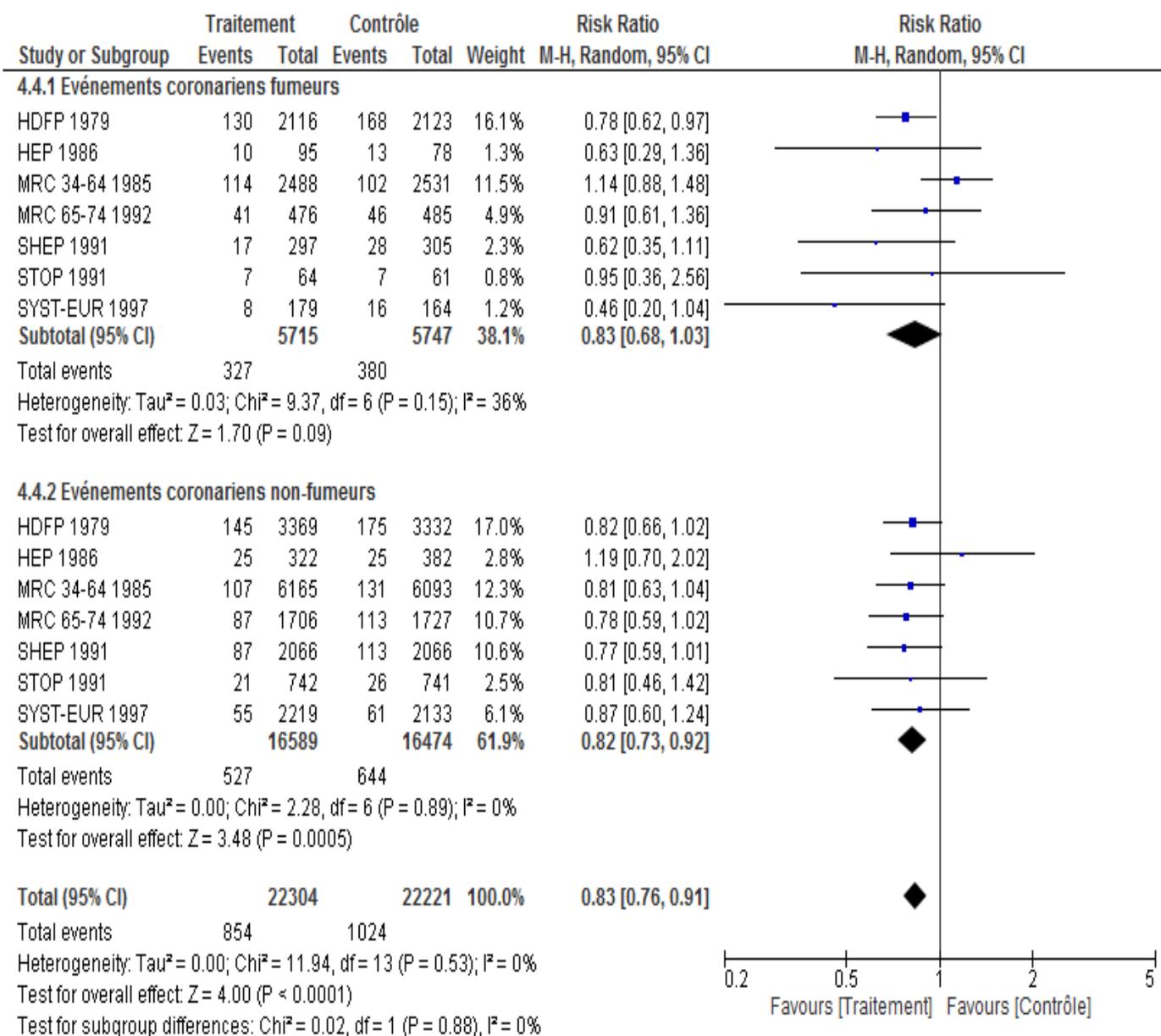
11.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels



11.3 Forest Plot : Infarctus du myocarde mortels

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Infarctus du myocarde mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

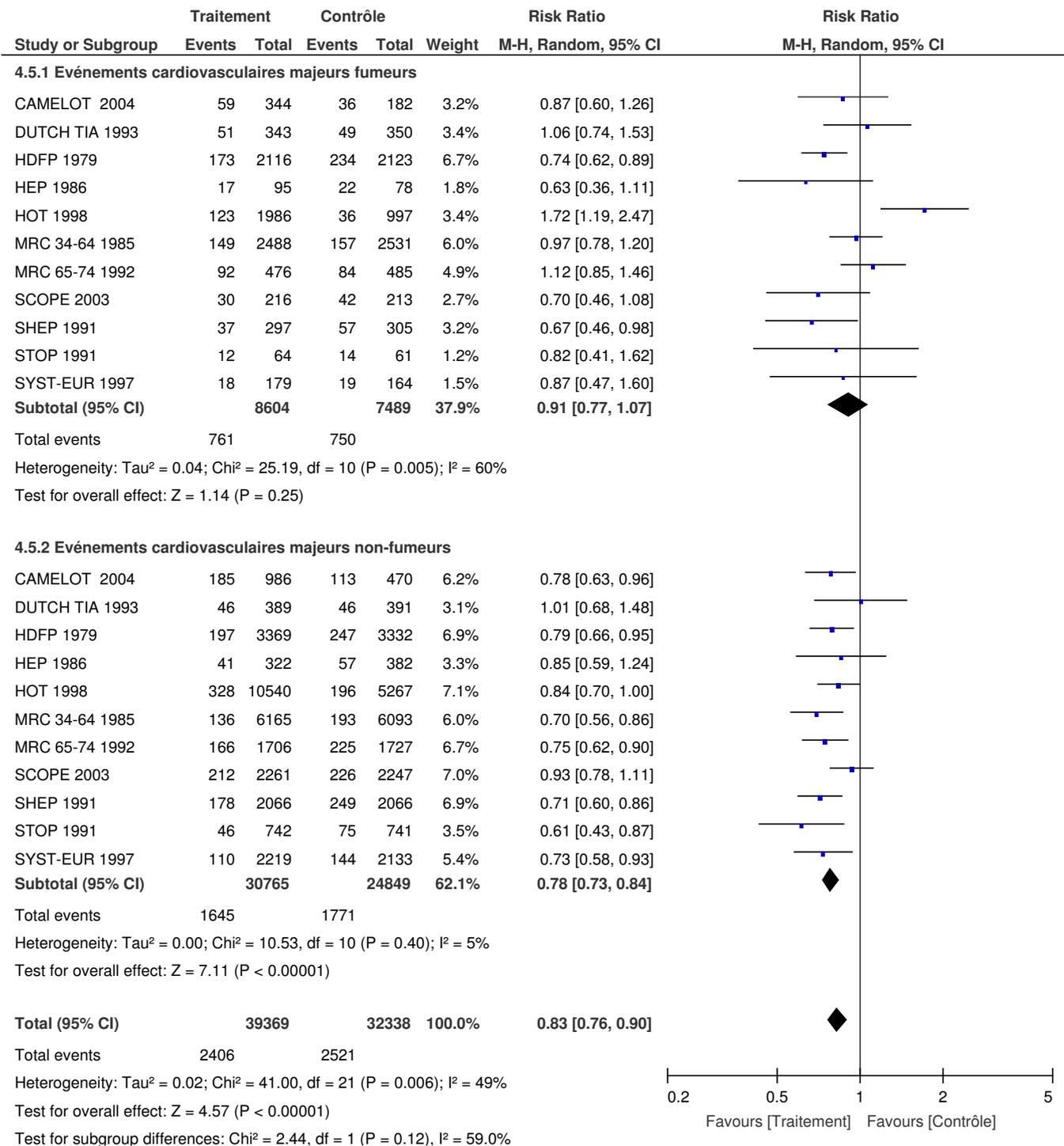
11.4 Forest Plot : Evénements coronariens majeurs



11.4 Forest Plot : Evénements coronariens majeurs

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Evénements coronariens majeurs, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

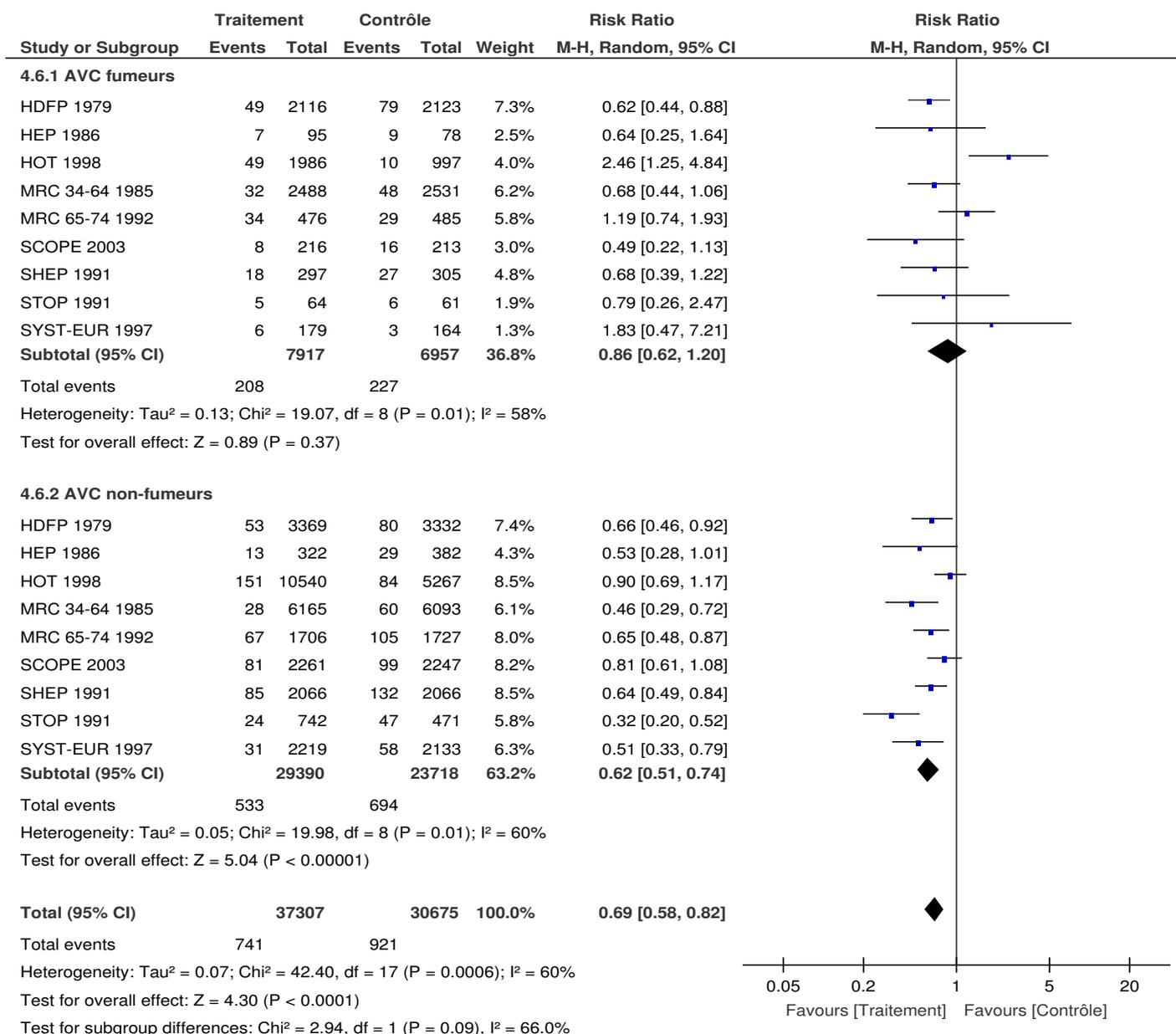
11.5 Forest Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs



11.5 Forest Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de jugement Evénements cardiovasculaires majeurs, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

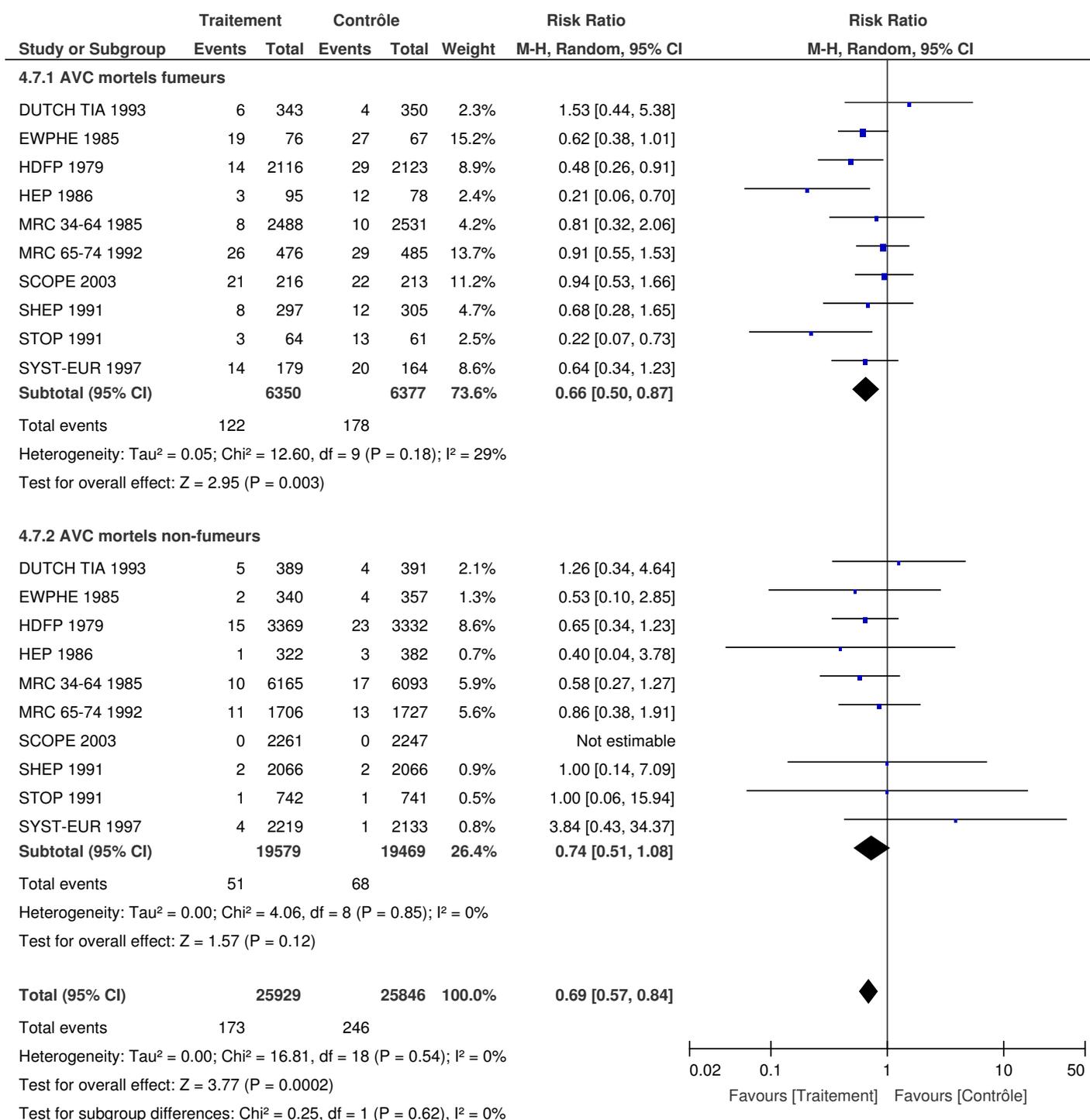
11.6 Forest Plot : AVC



11.6 Forest Plot 6 : AVC

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

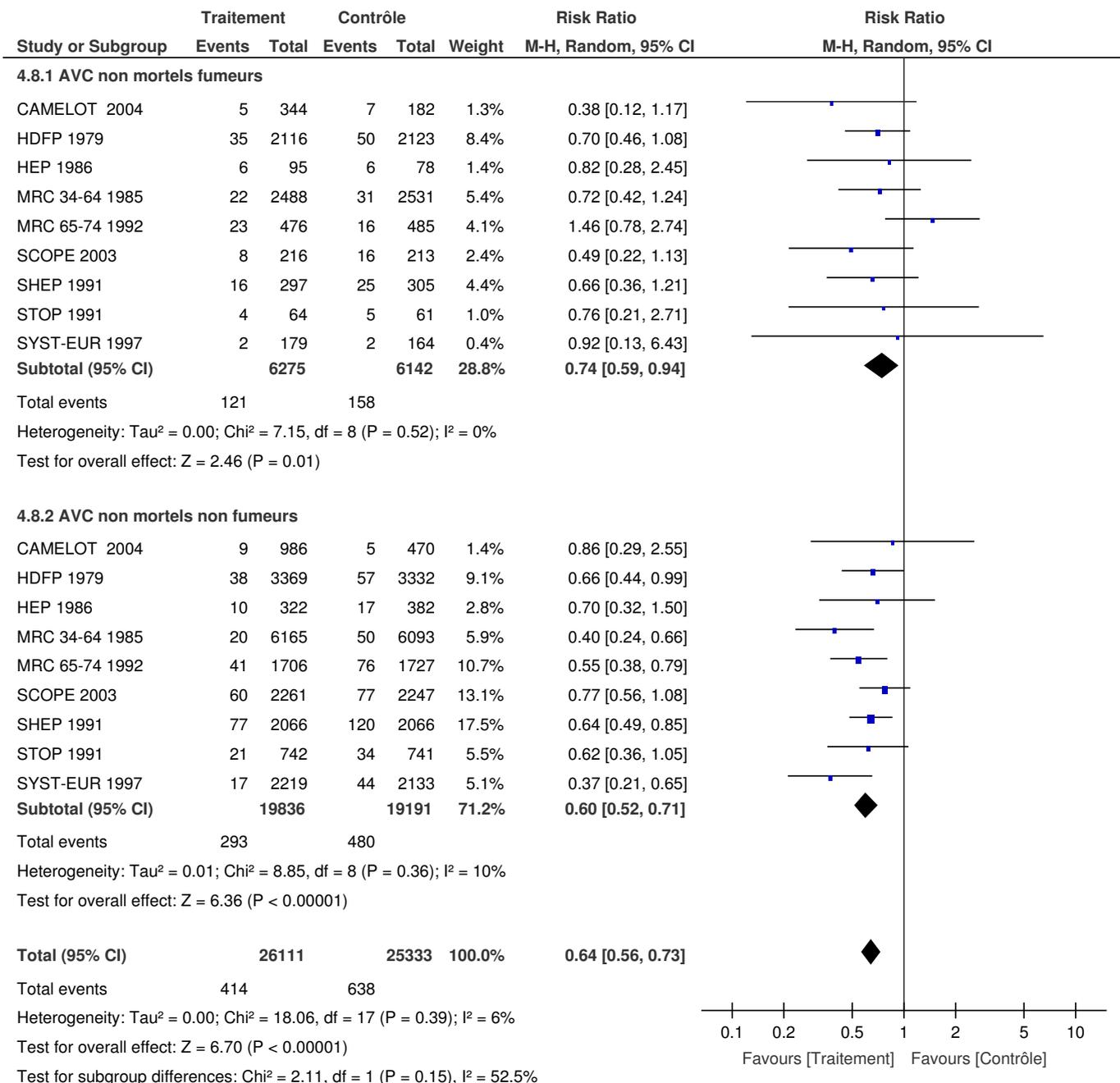
11.7 Forest Plot : AVC mortels



11.7 Forest Plot : AVC mortels

Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

11.8 Forest Plot : AVC non mortels

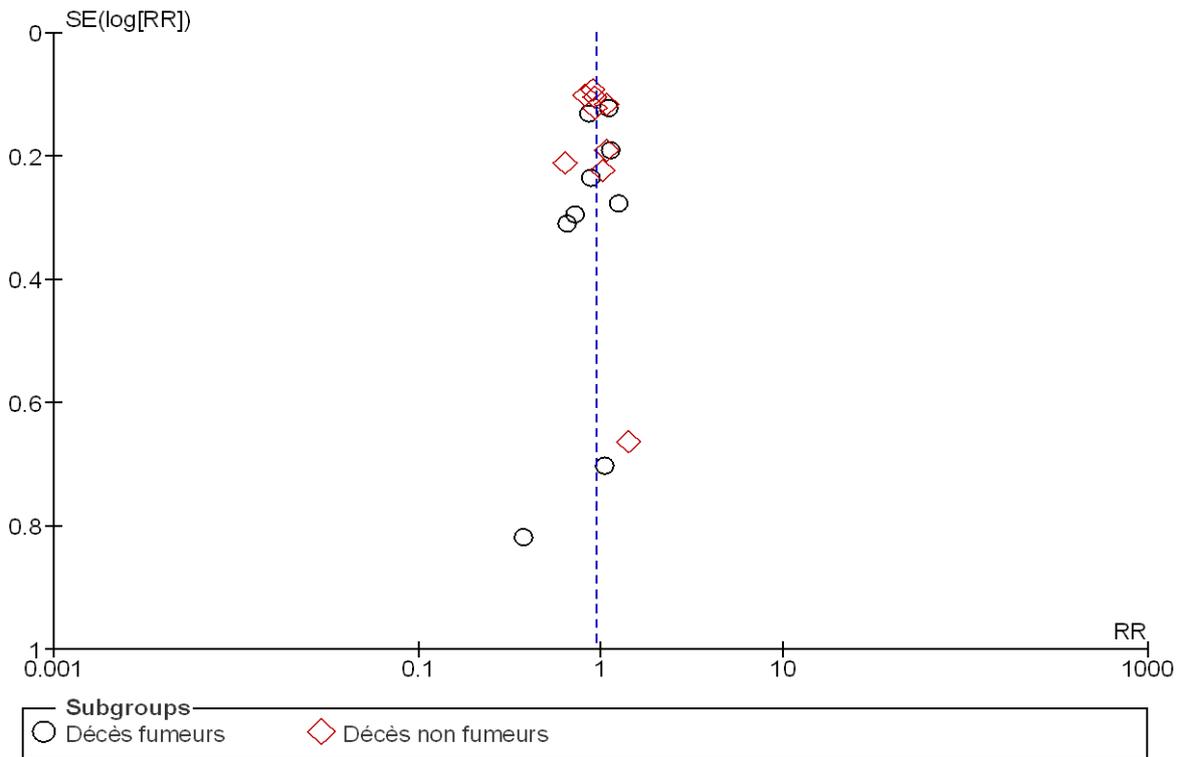


11.8 Forest Plot : AVC non mortels.

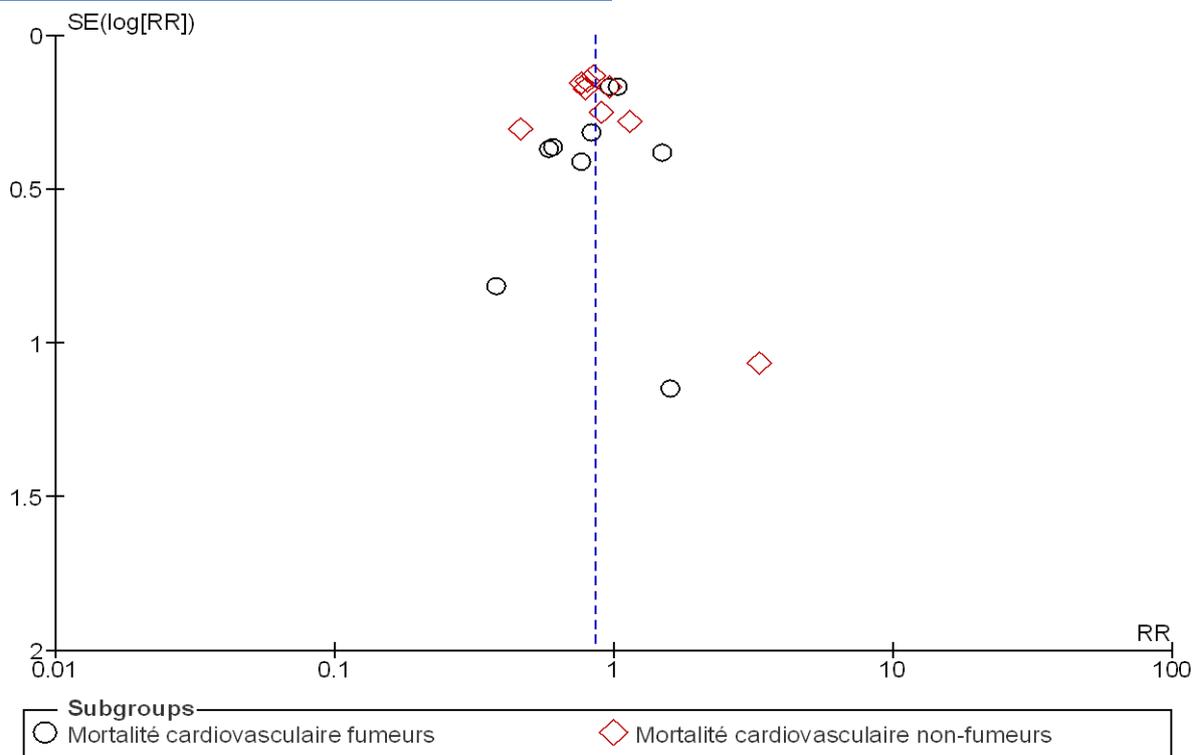
Représentation graphique, des risques relatifs, pour le critère de AVC non mortels, encadrés de leur intervalle de confiance à 95%, pour chaque essai des sous-groupes, mais aussi pour chaque sous-groupe (« Subtotal »), ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« Total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes, ainsi que le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats des tests d'hétérogénéité (Heterogeneity) et celui du test d'interaction (Test for subgroup differences) sont aussi présentés.

Annexe 12: Funnels Plots de la Méta-analyse, traitement actif versus placebo ou absence de traitement (Groupe1)

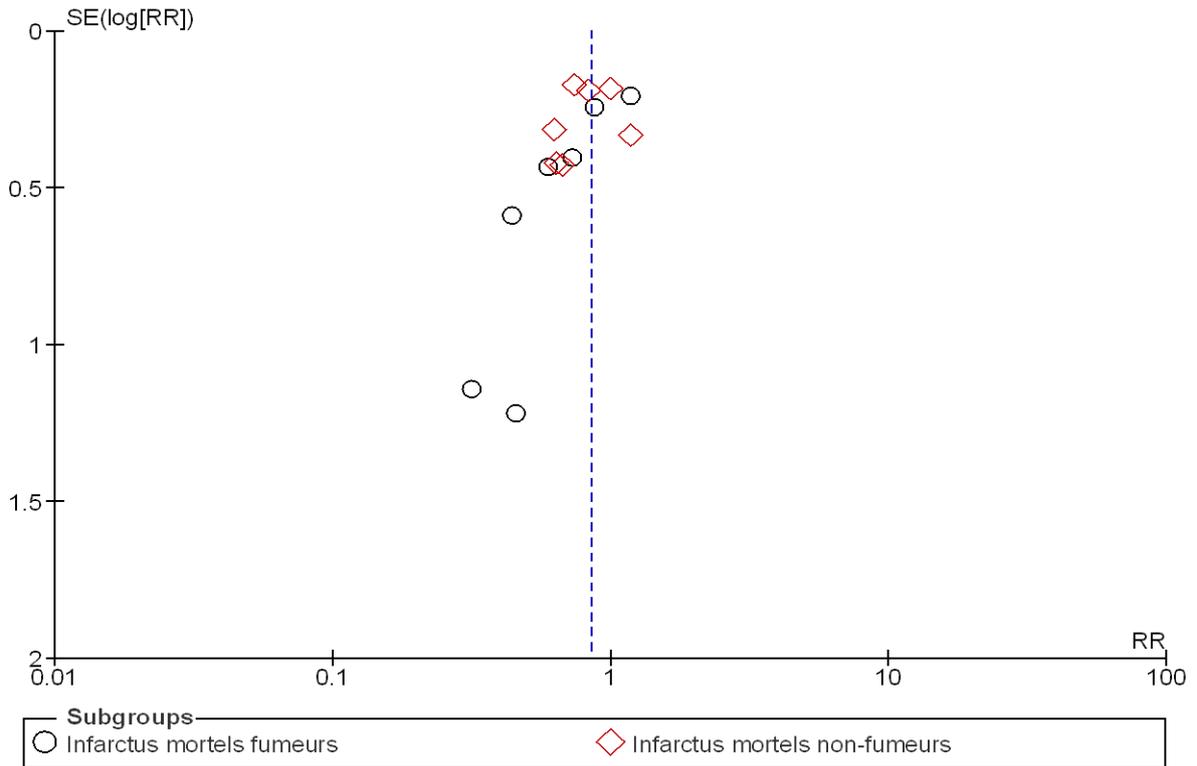
12.1 Funnel Plot : Décès



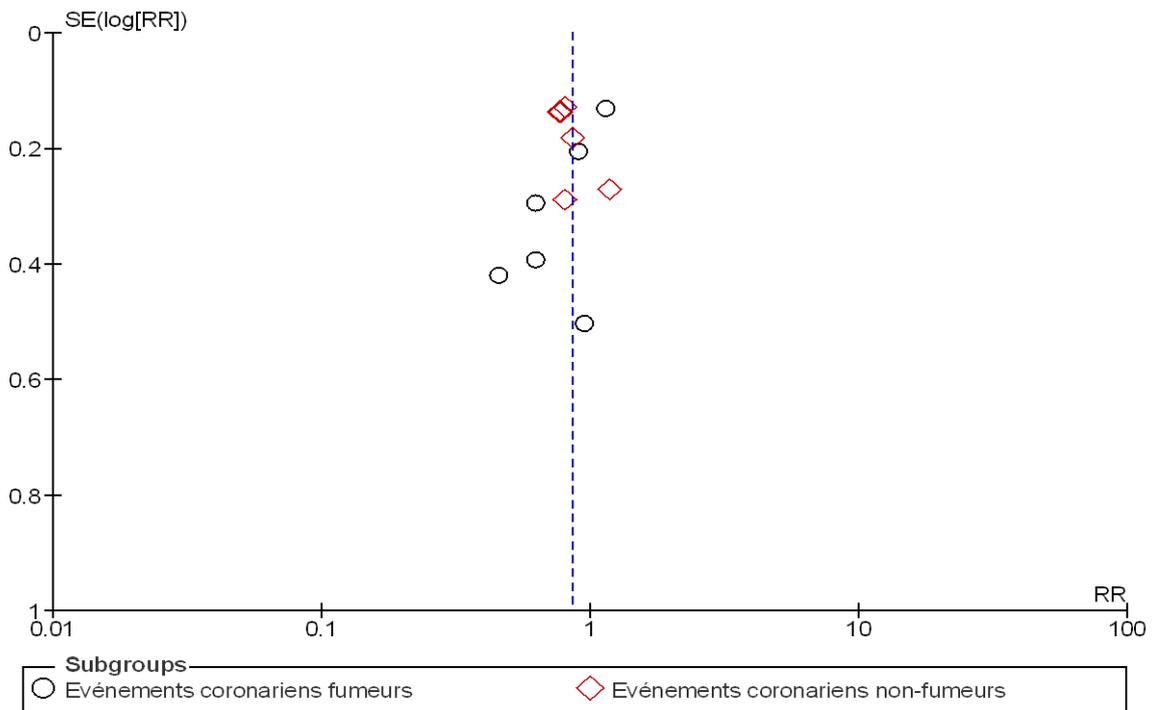
12.2 Funnel Plot : Mortalité Cardiovasculaire



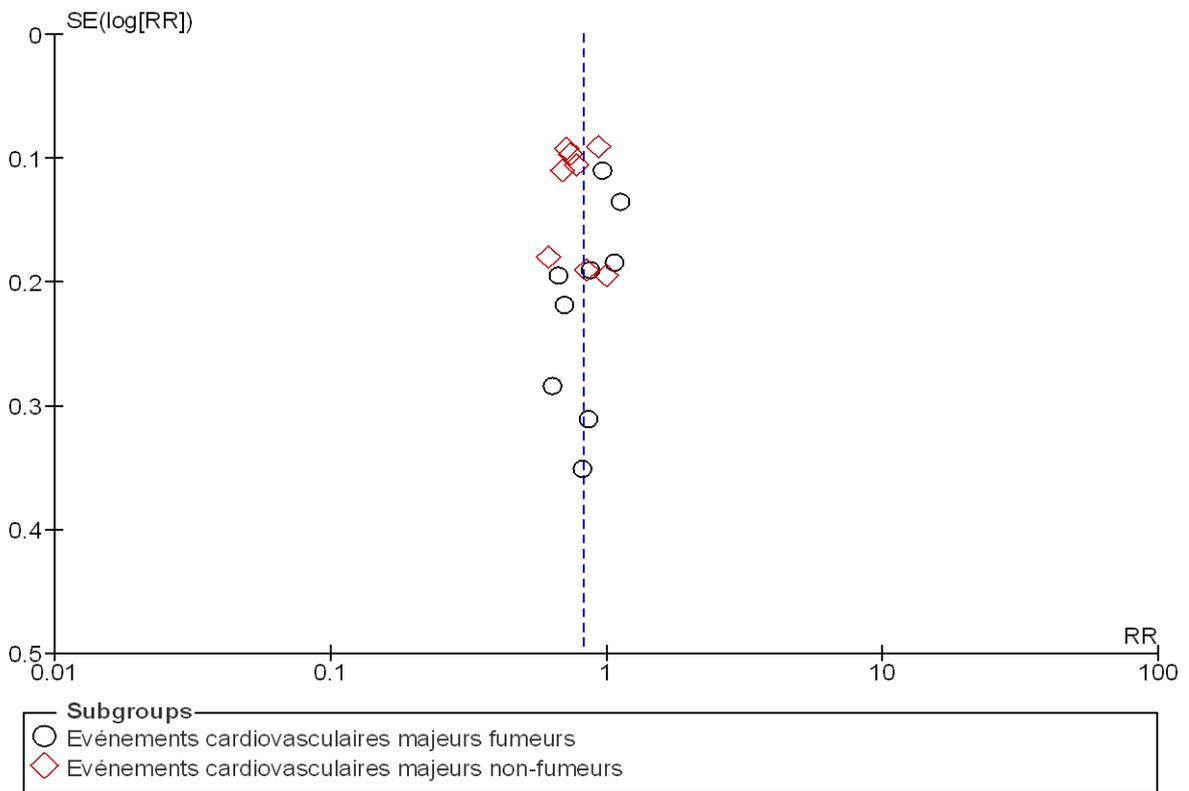
12.3 Funnel Plot : Infarctus du myocarde mortels



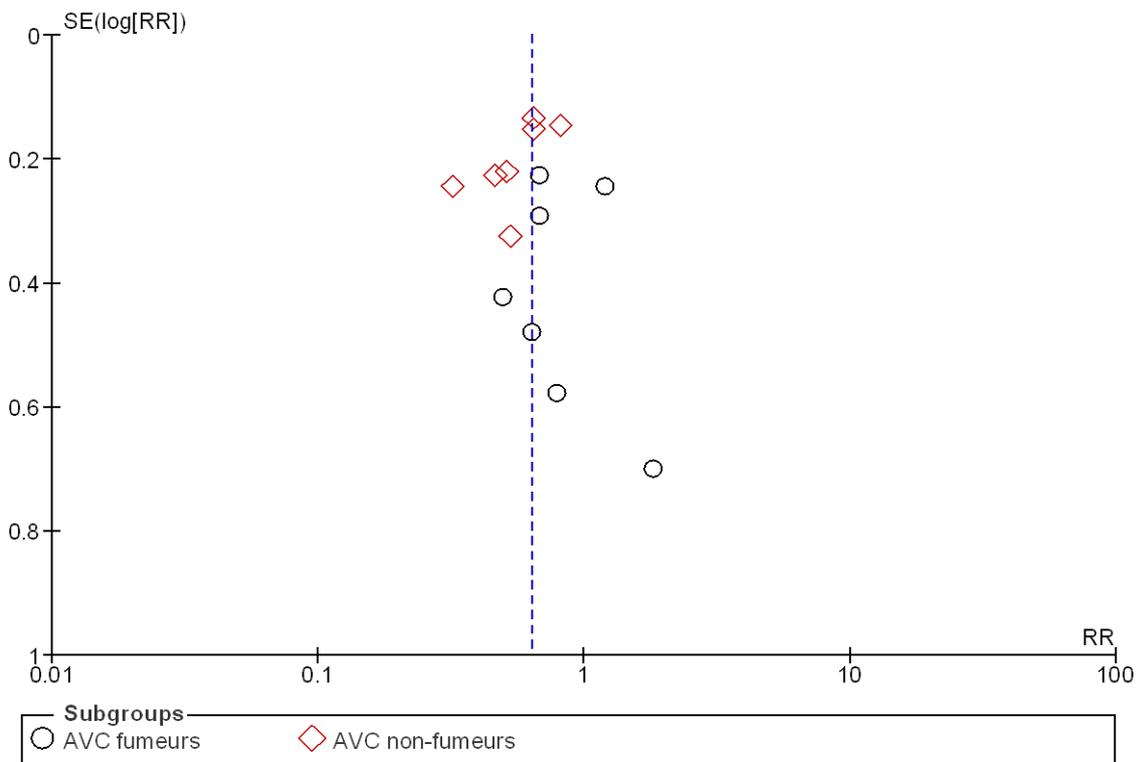
12.4 Funnel Plot : Evénements coronariens majeurs



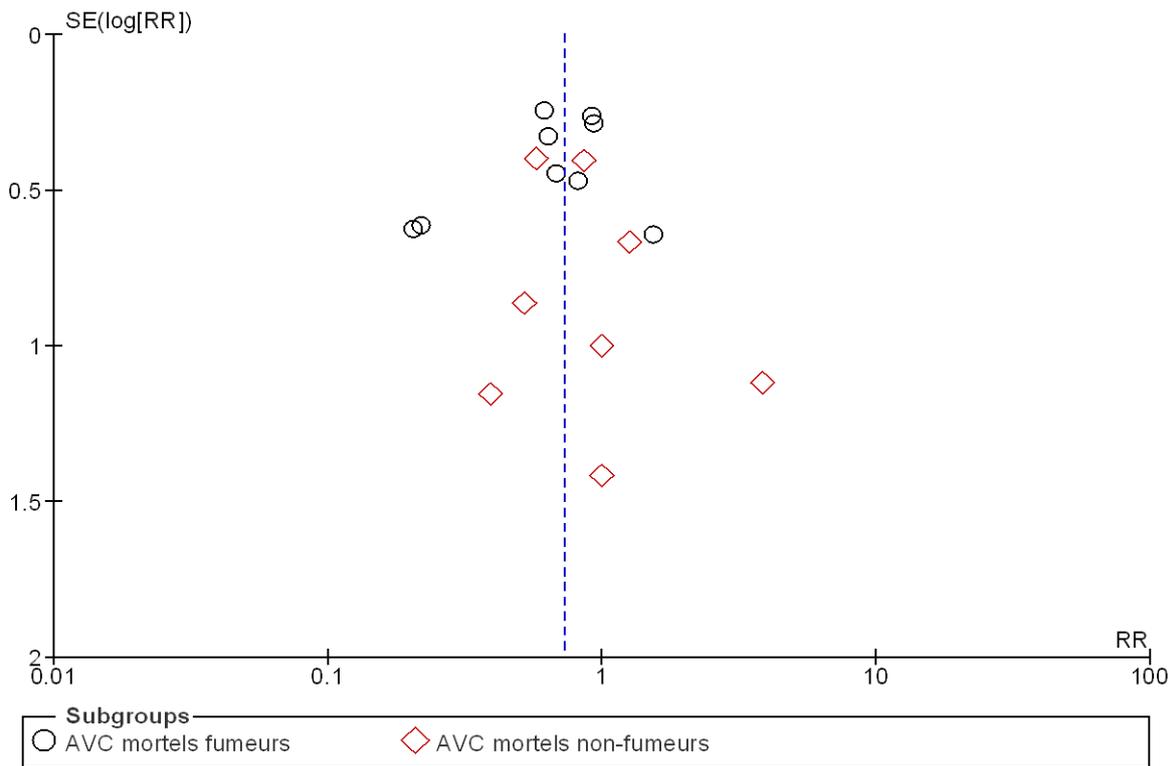
12.5 Funnel Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs



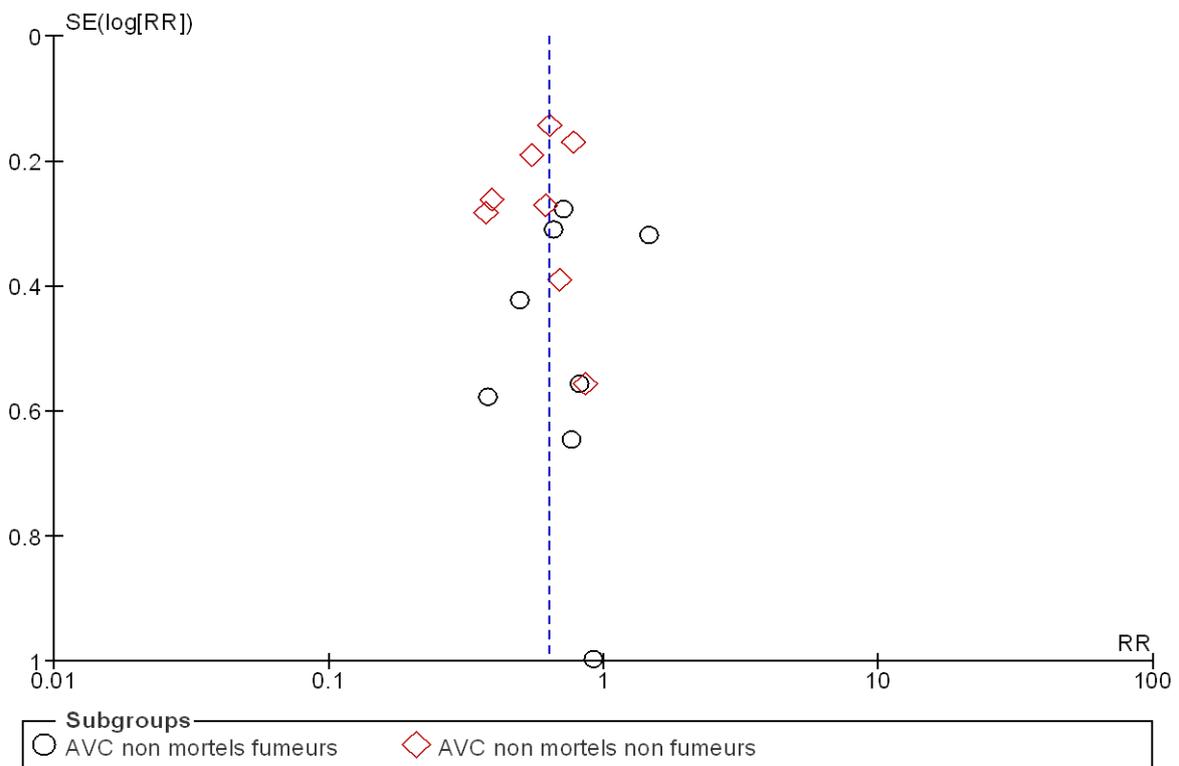
12.6 Funnel Plot : AVC



12.7 Funnel Plot : AVC mortels

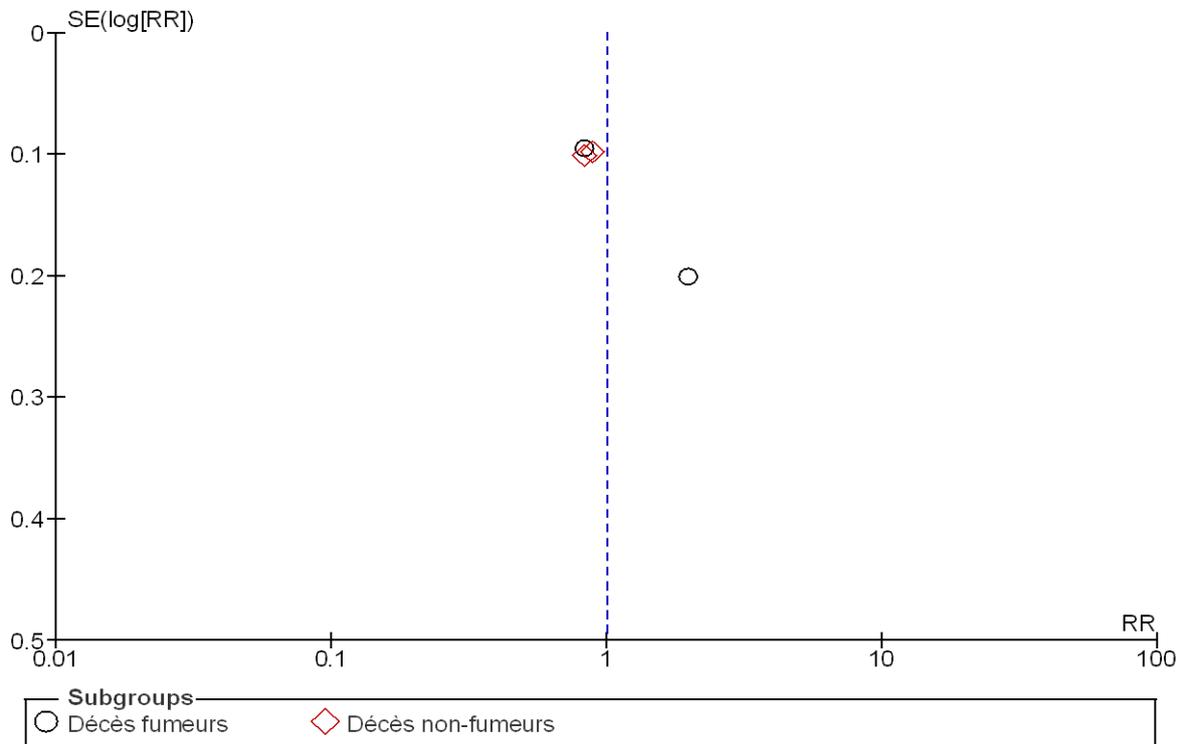


7.1.1 12.8 Funnel Plot : AVC non mortels

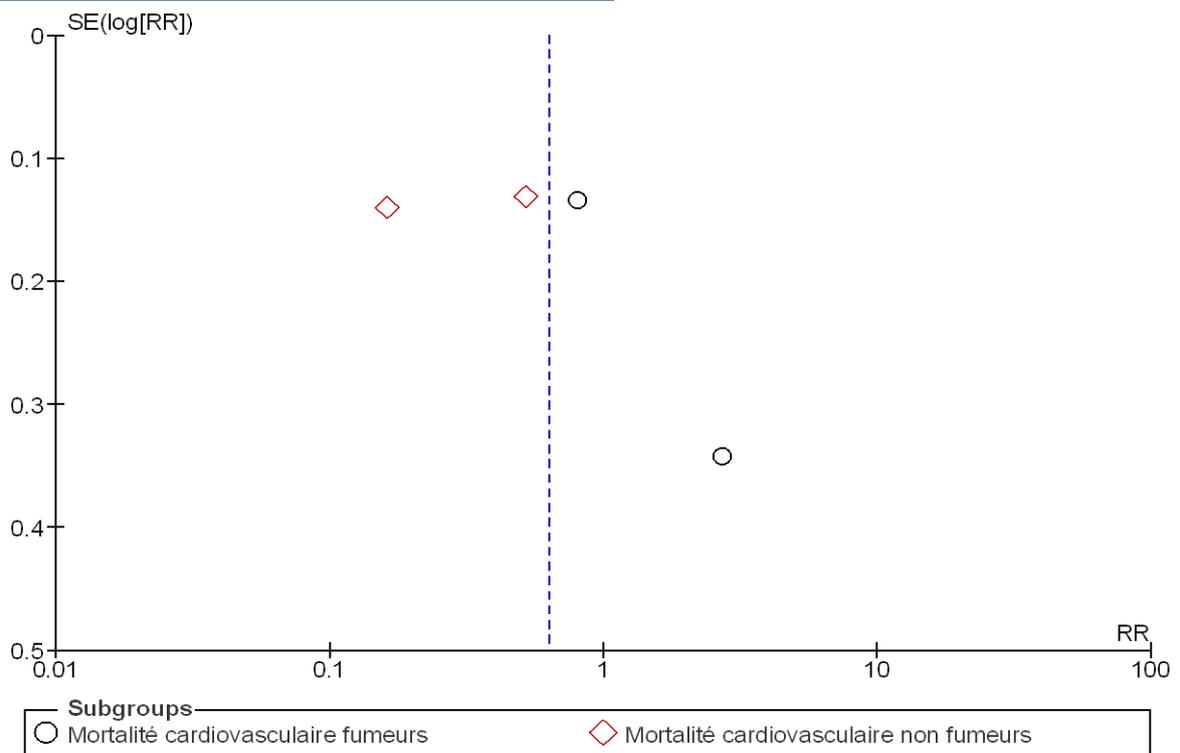


Annexe 13: Funnels Plots de la Méta-analyse d'essais d'intensification thérapeutique versus traitement standard (Groupe 2)

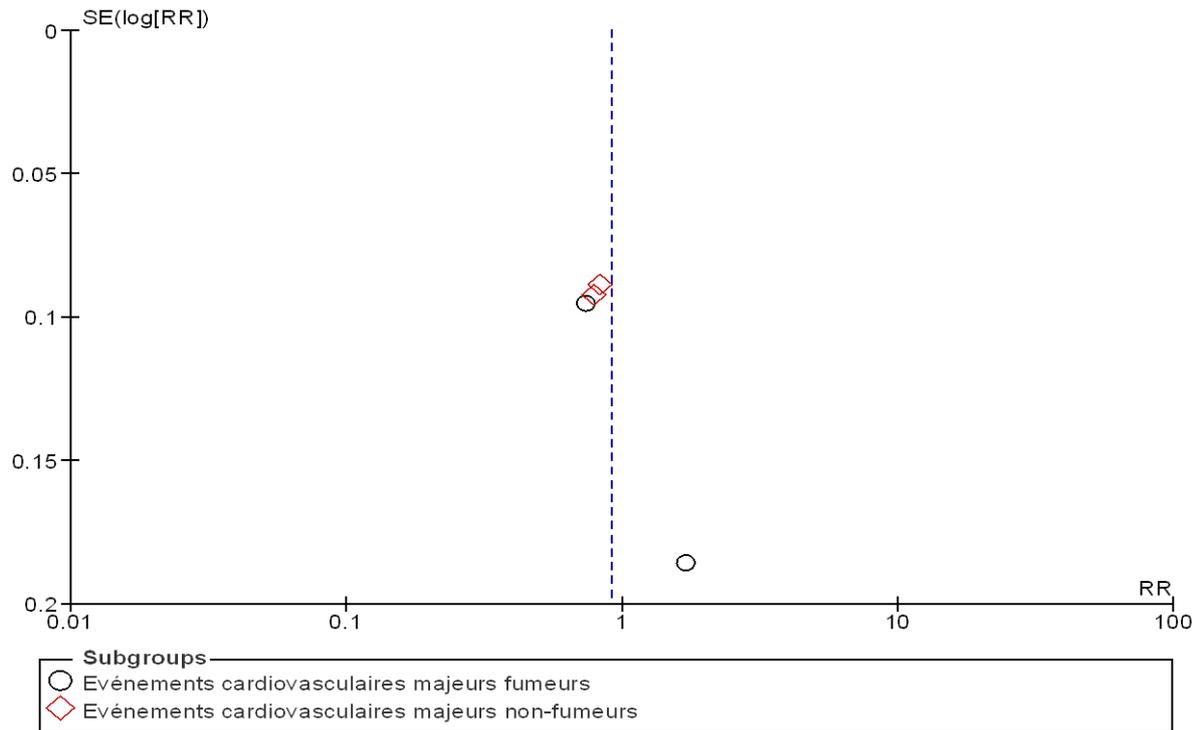
13.1 Funnel Plot : Décès



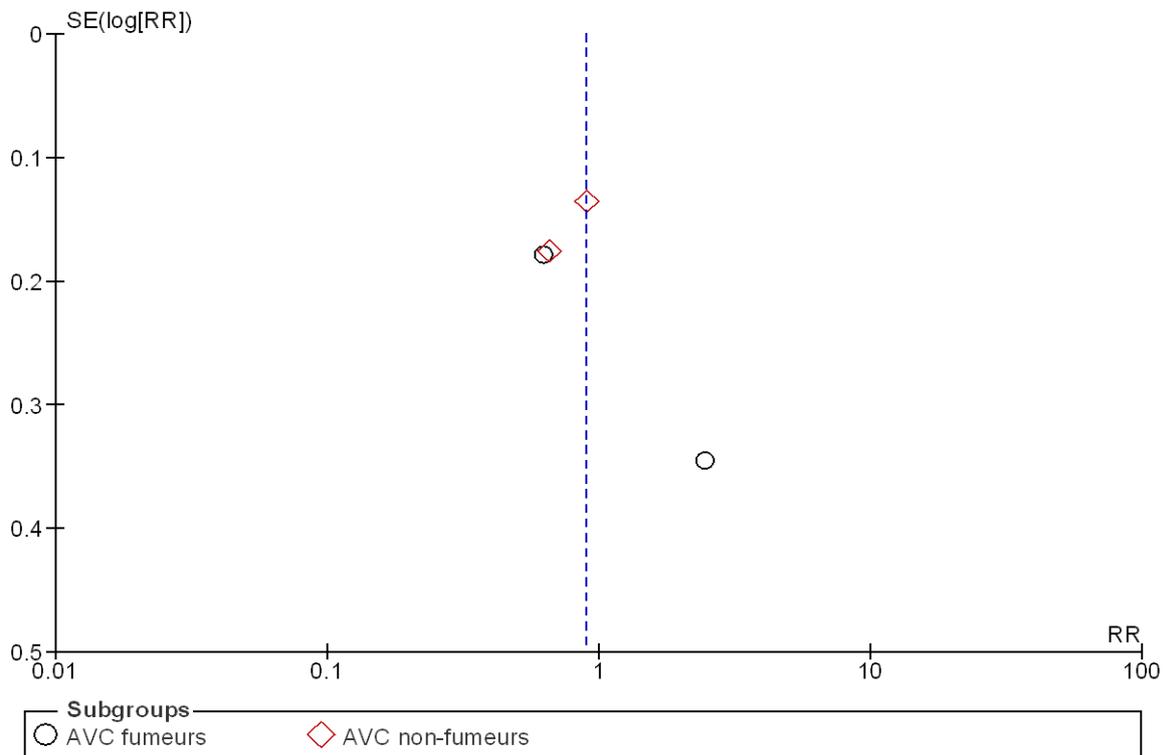
13.2 Funnel Plot : Mortalité Cardiovasculaire



13.3 Funnel Plot : Evénements cardiovasculaires majeurs



13.4 Funnel Plot : AVC



Annexe 14: Serment d'Hippocrate



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

RESUME :

INTRODUCTION : En 2003 l'étude HOT publiée pour le sous-groupe fumeur que l'intensification thérapeutique antihypertensive serait plus dommageable qu'un traitement standard, sur des critères cliniques.

OBJECTIF : Recherche d'interaction entre l'effet des antihypertenseurs et du tabac, sur des critères cliniques.

MATERIEL ET METHODE : Recherche dans PUBMED, COCHRANE, littérature grise, jusqu'en décembre 2016. Utilisation de deux méta-analyses comme base de données, l'une a fourni les données agrégées.

CRITERES DE SELECTION : Etudes contrôlées randomisées (ECRs) prospectives, en anglais, humaine, minimum 1000 patients/année par bras, résultats pour le sous-groupe fumeur, comparant: traitement antihypertenseur vs placebo ou absence de traitement (groupe 1) ; intensification thérapeutique antihypertensive vs traitement standard (groupe 2).

COLLECTE DES DONNEES: Critère de jugement (CDJ) principal : Accident vasculaire cérébral (AVC) (fatal et non-fatal). CDJ secondaires : mortalité totale, mortalité cardiovasculaire (MCV), infarctus du myocarde mortel, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs (ECVM), AVC fatal, AVC non-fatal.

RESULTATS PRINCIPAUX : 12 ECRs incluses, totalisant 72663 patients. Groupe 1 : 10 ECRs. Groupe 2 : 2 ECRs. Interaction entre le traitement et le tabac : groupe 1, non significative ($p=0.2$) pour AVC, sous-groupes homogènes (SSGH) et significative ($p=0.06$) pour ECVM, SSGH; groupe 2, non significative ($p=0.55$) pour AVC, sous-groupes hétérogènes (SSGh) et significative ($p=0.07$) pour MCV, SSGh; groupe 3 (rassemble les 2 groupes) significative ($p=0.09$) pour AVC, SSGh.

CONCLUSION : Les résultats de l'étude HOT n'ont pas été confirmés. L'hétérogénéité pourrait se résoudre par l'utilisation de données individuelles. Pas de nécessité d'éditer des recommandations spécifiques chez le patient fumeur.

MOTS CLES :

Méta-analyse, fumeur (Smok*), interaction, hypertension artérielle, traitement antihypertenseur, bêta-bloquant, inhibiteur calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétique, accident vasculaire cérébral, Décès.