Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 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 Mr Olivier RIMKUS

Efficacité clinique des traitements antihypertenseurs : Méta-Analyses des inhibiteurs calciques et des diurétiques thiazidiques et réalisation de fiches d'aides à la décision thérapeutique.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur José GOMES DA CUNHA

Membres : Professeur Marie-Christine PERAULT

Dr Pascal AUDIER

Dr Paul VANDERKAM

Directeur de thèse : Dr Rémy BOUSSAGEON

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

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
- DAHYOT-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 t 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

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

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
- BOINOTCatherine, 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, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE 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 notre directeur de thèse, le Docteur Rémy Boussageon, qui m'a fait confiance pour ce travail de recherche, merci de m'avoir permis d'avoir une approche différente de la médecine, merci pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de la rédaction de cette thèse.

A notre président de thèse, le professeur José Gomes Da Cunha qui nous fait l'honneur de participer à notre jury. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez apporté à notre travail et vous remercie pour la formation que vous m'avez apportée au cours de mon internat.

Aux membres du jury :

Le professeur Marie-Christine Perault, merci d'avoir accepté d'être juge de notre travail, nous sommes honorés de pouvoir bénéficier de vos compétences en pharmacologie

Le Docteur Pascal Audier, merci pour votre participation à ce jury, nous en sommes reconnaissants

Le Docteur Paul Vanderkam, merci d'avoir accepté et de juger ce travail, nous en sommes reconnaissants

Je remercie aussi tout particulièrement les deux personnes avec lesquelles j'ai réalisé ce travail, Ingrid Mischo et Julien Cogny.

Je remercie mes parents de m'avoir permis de faire ses études ainsi que pour toute l'éducation et le soutien qu'ils m'ont apportés.

LISTE DES ABREVIATIONS

- ARA 2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
- AVC : accident vasculaire cérébral
- CV : cardio-vasculaire
- DFB : Drug Fact Box
- EI : effet indésirable
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HCTZ : hydrochlorothiazide
- HTA : hypertension artérielle
- IC : intervalle de confiance
- Ica : inhibiteur calcique
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IDM : infarctus du myocarde
- NR : non réalisable
- PA : pression artérielle
- PAS : pression artérielle systolique
- PAD : pression artérielle diastolique
- RR : risque relatif

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION : 7
2. MATERIEL et METHODE : 10
2.1 Critères de sélection des études : 10
2.2 Critères d'inclusion des études : 10
2.3 Analyse des données : 10
2.3.1 Critères de jugement : 11
2.3.2 Extraction des données : 11
2.4 Risque de biais : 12
2.5 Analyse statistique : 12
2.6 Evaluation du niveau de preuve (GRADE) : 13
2.7 Création des Drug Fact Box : 14
3. RESULTATS : 16
3.1 Sélection des études : 16
3.2 Risque de biais relatifs aux études : 20
3.3 Résultats de la méta-analyse pour les inhibiteurs calciques quelques soient leur indication et le niveau de risque cardio-vasculaire : 20
3.3.1 Mortalité totale : 21
3.3.2 Mortalité cardio-vasculaire : 21
3.3.3 Mortalité par infarctus du myocarde : 21
3.3.4 Mortalité par accident vasculaire cérébral : 21
3.3.5 Mortalité par insuffisance cardiaque : 21
3.3.6 Mort subite : 21
3.3.7 Infarctus du myocarde totaux (mortels et non mortels) : 21
3.3.8 Infarctus du myocarde non mortels : 22
3.3.9 AVC totaux (mortels et non mortels) : 22
3.3.10 AVC non mortels : 22
3.3.11 Insuffisance cardiaque : 22
3.3.12 Sorties d'études pour effets indésirables : 23
3.3.13 Œdèmes des membres inférieurs pour les Ica vasodilatateurs : 23
3.3.14 Céphalées : 23
3.3.15 Hypotension artérielle : 23
3.3.16 Bradycardie : 23
3.4 Résultats pour les Ica en soins primaires : 25
3.5 Résultats pour les Ica en prévention secondaire : 26

3.6 Résultats pour les Ica chez les patients hypertendus et non hypertendus : 27
3.7 Résultats pour les patients traités par Ica comme anti-angoreux : 28
3.8 Résultats pour les patients traités par Ica contre l'hypertension artérielle : 29
3.9 Résultats pour les patients traités par Ica dans l'insuffisance cardiaque : 30
3.10 Résultats de la méta-analyse pour les diurétiques thiazidiques quels que soient leur indication et le risque cardio-vasculaire : 31
3.10.1 Mortalité totale : 31
3.10.2 Mortalité cardiovasculaire : 31
3.10.3 Mortalité par infarctus du myocarde : 31
3.10.4 Mortalité par AVC : 32
3.10.5 Infarctus du myocarde totaux (mortels et non mortels) : 32
3.10.6 Infarctus du myocarde non mortels : 32
3.10.7 AVC totaux (mortels et non mortels) : 32
3.10.8 AVC non mortels : 32
3.11 Résultats en prévention primaire pour les diurétiques thiazidiques : 34
4. DISCUSSION : 35
4.1 Au niveau des résultats : 35
4.1.1 Inhibiteurs calciques : 35
4.1.2 Diurétiques thiazidiques : 36
4.2 Niveau de preuve global de la méta-analyse : 37
4.3 Comparaison avec les autres classes d'antihypertenseurs : 38
4.4 Comparaison avec la littérature : 38
4.5 Les Drug Fact Box : 39
4.6 L'information aux patients : 39
5. CONCLUSION : 40
BIBLIOGRAPHIE 41
Annexes : 46
Risque de biais : 46
Forest plot pour les inhibiteurs calciques 47
Forrest plot pour les diurétiques thiazidiques 62
Funnel plot Inhibiteur calcique vs Placebo 68
Niveau de preuve de la méta-analyse : 69
Drug Fact Box 72

1. INTRODUCTION :

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde avec plus de 17.5 millions de morts en 2012, soit 31 % de la mortalité mondiale totale [(1)]. En 2014, en France, ce sont environ 25% des décès rattachés à une origine cardio-vasculaire [(2)]. Des facteurs de risque sont clairement identifiés dont l'hypertension artérielle, qui est un facteur prédictif établi notamment des pathologies coronariennes et des accidents vasculaires cérébraux. Environ 1 million de nouveaux patients sont traités pour une HTA en France chaque année, ce qui correspond à une moyenne de 15 à 20 nouveaux patients pour un médecin généraliste. En France en 2012, plus de 11 millions de patients étaient traités pour une HTA. [(3)]

En plus des mesures hygiéno-diététiques, cinq classes médicamenteuses sont recommandées par la Société Européenne de l'hypertension, la société française d'hypertension artérielle et la Haute Autorité de Santé : les bétabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques.

Actuellement, la pratique consiste souvent à traiter les facteurs de risques indépendamment les uns des autres sans prendre en compte le risque cardiovasculaire global. Cela consiste à prescrire un traitement antihypertenseur à partir d'un seuil de pression artérielle défini de façon arbitraire. Or les études épidémiologiques ont montré que la relation entre risque et pression artérielle était continue à partir de 115/75 mmHg. [(4-5)]

Les médicaments prescrits le sont dans le but de faire baisser la pression artérielle mais l'impact sur la morbi-mortalité est souvent ignoré par les praticiens et les patients.

L'hypertension artérielle est définie par l'Organisation mondiale de la Santé (2003) par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg mesurées au cabinet du médecin et persistant dans le temps.
Actuellement la HAS recommande d'utiliser pour une PAS ≥ 140-159 et/ou une PAD ≥ 90-99 mmHg, en première intention, soit les diurétiques thiazidiques, soit les IEC ou ARA2 soit les inhibiteurs calciques pour lutter contre l'hypertension artérielle si les mesures hygiéno diététiques restent insuffisantes [(6)]. Il est intéressant de noter que ce seuil était de 160/100 mmHg en 1970, mais a été baissé à 140/90mmHg en 1983 [(7)].
L'étude HOPE[(8)] a montré chez les patients non hypertendus à haut risque cardio-vasculaire (CV), l'effet bénéfique du Ramipril sur la morbi-mortalité à une dose fixe de 10mg par jour et

non ajustée selon le niveau de la pression artérielle (PA). Dans l'étude SPRINT[9], chez les patients hypertendus à haut risque CV, il a été montré qu'un traitement intensif avec un objectif de PAS inférieur à 120 mmHg était plus efficace sur la morbi-mortalité qu'un traitement avec un objectif à 140 mmHg. La méta-analyse Cochrane de 2012[10] a montré que traiter l'HTA modérée (PAS comprise entre 140 et 159mmHg et PAD entre 90 et 99mmH) chez les patients à faible CV n'agissait pas de façon significative sur la mortalité ni sur les évènements cardio-vasculaires. Ces données suggèrent que la prise en compte du risque CV global est probablement plus important que de traiter un chiffre de PA.
Notre travail s'inscrit dans le cadre d'un projet : REB Reconstruire l'Evidence based pour une décision médicale partagée [11]. L'objectif de ce projet est d'évaluer l'efficacité clinique mais aussi les risques des médicaments à partir d'une méthode structurée, reproductible et transparente. Il s'agit d'études pilotes qui ont pour but de tester leur réalisation, leur faisabilité et d'en soulever les problèmes.

Dans un deuxième temps, des fiches d'aide à la décision (drug fact box) seront proposées. Il s'agit d'une méthode crée par Lise M. Schwartz et Steven Woloshin [12]. Ces fiches sont présentées dans un format compréhensible pour le patient et pragmatique pour le médecin afin de favoriser la décision médicale partagée. Une étude a prouvé l'efficacité des Drug Fact box, en montrant que les patients comprenaient mieux l'information qui leur a été délivrée. [13]

Cette recherche sur les antihypertenseurs sera présentée sous la forme de 3 thèses dont la méthode est identique.

Cette thèse étudiera deux classes d'antihypertenseurs : les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques.

- Les inhibiteurs calciques jouent un rôle dans la contractilité des cellules musculaires au niveau du myocarde et des cellules musculaires vasculaires en bloquant le transfert membranaire du calcium par les canaux calciques. Ils permettent ainsi de diminuer les résistances vasculaires périphériques et de diminuer la consommation en oxygène du myocarde. Les inhibiteurs calciques sont apparus en thérapeutiques dans les années 70 en tant qu'anti-angoreux et anti arythmique, puis au cours des années 90 pour leur propriétés anti hypertensives avec d'autres principes actifs comme l'amlodipine ou la lercanidipine.

- Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau rénal en bloquant les canaux NaCl, ils ont leur indication dans l'HTA, l'insuffisance cardiaque et le diabète insipide néphrogénique.

Les résultats de ces 2 classes médicamenteuses seront présentés successivement dans les différentes parties de cette thèse.

2. MATERIEL et METHODE :

Nous nous sommes appuyés sur les travaux de Ettehad et al publiés dans le Lancet en décembre 2015 [14] qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité sur la pression artérielle des cinq classes d'antihypertenseurs.

2.1 Critères de sélection des études :

Cette sélection s'est réalisée dans les travaux de Ettehad et al.[14] par l'intermédiaire de MEDLINE en choisissant tous les articles publiés entre le 1er janvier 1966 et le 7 juillet 2015 en utilisant les termes suivants : « antihypertensive agents », « hypertension », « diuretics », « thiazide », « angiotensin-converting enzyme », « angiotensin-converting enzyme inhibitors » « receptors, angiotensin/antagonists and inhibitors », « tetrazoles » « calcium channel blockers », « vasodilatators agents » et les noms de tous les traitements antihypertenseurs listés dans le « British National formulary » en tant que mots clés pour « blood pressure / drug effects ».

2.2 Critères d'inclusion des études :

Les études retenues étaient celles étudiant un traitement antihypertenseur versus placebo et présentant au minimum 1000 patients-année par bras afin de réduire le risque de biais des petites études mais sans limitation d'effectif maximal.

Il s'agit d'études comparatives randomisées versus placebo sans critère de durée de suivi particulier.

Chaque étude retenue étudie un seul principe actif versus placebo afin de pouvoir étudier son effet propre ainsi que ses effets secondaires potentiels. Celles étudiant un principe actif versus un autre principe actif étaient donc exclues.

Nous avons également exclu les essais qui étudiaient deux principes actifs de classes différentes lorsque les résultats n'étaient pas rapportés par « principe actif seul » mais par traitement actif.

2.3 Analyse des données :

Les données ont été recueillies manuellement, afin de limiter le risque d'erreur, les données extraites ont été vérifiées par deux intervenants extérieurs.

2.3.1 Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la mortalité totale.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- La mortalité cardio-vasculaire : définie par une mort dans les suites d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'une mort subite ou d'une insuffisance cardiaque.
- La survenue d'un infarctus du myocarde, qu'il soit fatal ou non.
- La survenue d'un accident vasculaire cérébral, qu'il soit fatal ou non
- Une insuffisance cardiaque, qu'elle soit fatale ou non, qu'elle entraîne une hospitalisation ou non
- La survenue d'une mort subite.

Concernant le critère « insuffisance cardiaque », les évènements rapportés dans les études étaient hétérogènes, nous avons donc choisi de regrouper dans ce critère : l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou un premier épisode d'insuffisance cardiaque.

Le nombre d'évènement a été ensuite extrait pour chaque bras (bras traité et placebo) puis analysé par l'intermédiaire de Revman afin d'en calculer le risque relatif avec un intervalle de confiance de 95%.

D'autre part, ont été extrait manuellement les effets secondaires liés au traitement :

- Effets indésirables les plus fréquents : œdèmes des membres inférieurs, céphalées, hypotension, bradycardie
- Effets indésirables graves : définis comme pouvant mettre la vie du patient en danger voire entraîner le décès, nécessiter une hospitalisation ou prolonger celle-ci.
- Le nombre d'arrêt de traitement lié à la prise du médicament
- Le nombre d'évènements rattachés à des effets secondaires dans leur globalité.

2.3.2 Extraction des données :

Les données comprenant les caractéristiques des études ont été regroupées dans un tableau commun, l'un pour les inhibiteurs calciques, l'autre pour les diurétiques thiazidiques.

Elles regroupent le nom des études, leur année de publication, le principe actif étudié, son indication et la durée du suivi.

Du point de vue des patients, nous avons retenus, le nombre de patients par bras traités et par bras sous placebo, leur âge moyen, la répartition entre hommes et femmes, ainsi que la catégorie de patients sélectionnés (prévention primaire P1 ou secondaire P2).

Du point de vue des résultats, sont notés, la pression artérielle de base et finale ainsi que le risque cardio-vasculaire de base rapporté à un an devant le fort risque cardio-vasculaire dans les populations sélectionnées. Celui-ci a été calculé à partir des résultats notés dans le groupe placebo la fin des études.

2.4 Risque de biais :

Afin d'évaluer la qualité méthodologique des différentes études incluses, nous avons utilisé le « Cochrane risk of bias tools ». [15] Cette méthode nous permet d'analyser :

- Les biais de sélection : génération d'une séquence aléatoire, dissimulation de la répartition ;
- Les biais de détection : double aveugle.
- Les biais d'attrition : données complètes en intention de traiter
- Les biais de déclaration : sélection des données reportées dans les études.

Chaque biais a été évalué selon trois niveaux : risque faible, risque élevé ou alors risque non évaluable selon les éléments rapportés dans les différentes études.

2.5 Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Review Manager 5.3 (Rev Man 5.3) recommandé par la Cochrane Collaboration.

Les risques relatifs (RR) ont été calculés avec un intervalle de confiance de 95%, en utilisant la méthode de Mantzel-Haenszel.

<u>Hétérogénéité des études :</u>

L'hétérogénéité a été calculé pour chaque évènement afin de vérifier si les résultats peuvent être considérés comme similaires.

Les valeurs de I^2 inférieur à 25% oriente vers une hétérogénéité faible, entre 25% et 50 % vers une hétérogénéité modérée et supérieur à 50% comme forte.

Comparaisons :

Nous avons effectué différentes comparaisons.

Pour les Inhibiteurs calciques :

- Par classe inhibiteurs calciques versus Placebo
- Principe actif versus placebo, 7 principes actifs ont pu être étudiés (Amlodipine, Nifedipine, Verapamil, Diltiazem, Felodipine, Mibefradil et Nisoldipine)
- Inhibiteurs calciques versus placebo en prévention primaire
- Inhibiteurs calciques versus placebo chez les patients hypertendus.
- Inhibiteurs calciques versus placebo chez les patients normotendus.
- Inhibiteurs calciques versus placebo chez les patients traités pour de l'angor.
- Inhibiteurs calciques versus placebo chez les patients traités pour de l'insuffisance cardiaque.

Pour les diurétiques thiazidiques :

- Par classe diurétiques thiazidiques versus placebo
- Par principe actif versus placebo (3 principes actifs étudiés, l'indapamide, le bendrofluazide et l'hydrochlorothiazide).
- En prévention primaire.

2.6 Evaluation du niveau de preuve (GRADE) :

Nous nous sommes basés sur l'échelle GRADE (Grading of Recommandations Assessment, Development and Evaluation) afin d'évaluer le niveau de preuve de notre méta-analyse. [16 - 22]

L'échelle comporte 4 différents niveaux de preuve : fort, modéré, faible et très faible.

Par définition, une méta-analyse d'essais randomisés possède un niveau de preuve fort cependant pour chaque critère négatif retrouvé, le niveau décroit d'un échelon.

Cette évaluation se base sur 5 critères :

- <u>Le risque de biais</u> : ce critère a été étudié par la méthode « Cochrane risk of bias tools » décrite précédemment. Il n'existe pas de valeur définie permettant de

considérer qu'une méta-analyse présente un niveau de preuve diminué. Nous avons décidé qu'à partir d'un risque de biais élevé d'une étude ou alors s'il existait au moins 2 biais à risque modéré, le niveau de preuve de la méta-analyse serait diminué de 1 point.

- L'hétérogénéité des études : également décrite précédemment, nous avons estimé qu'à partir d'un résultat $I^2 > 50$ %, le niveau de preuve de la méta-analyse serait réduit de 1.
- L'imprécision des études : cela concerne l'intervalle de confiance obtenu par le calcul du risque relatif pour chaque critère étudié. Il s'agit d'un paramètre pour lequel il n'existe pas de seuil précis définissant un intervalle « trop large ». Nous avons convenu qu'un intervalle de confiance supérieur à 0,3 par rapport au risque relatif serait considéré comme étant moins fiable. Cette valeur dépassée occasionne une baisse de 1 point du niveau de preuve de la méta-analyse.
- Les preuves indirectes : cela concerne la population étudiée dans la méta-analyse, en effet s'il existe des différences de caractéristiques des populations comparées, celui réduit le niveau de preuve d'un point. Nous avons estimé que l'absence de preuve directe était plus un problème d'applicabilité à la population qui nous intéresse plutôt qu'un biais à proprement parler.
- Les biais de publications : la technique du « funnel plot » est l'outil qui nous permet d'évaluer ce biais [23], cette technique permet de représenter sous la forme d'un graphique des points représentant la valeur estimée de l'effet du traitement. Ces points se répartissent de façon symétrique de part et d'autre de la valeur centrale en l'absence de biais de publication. Dans le cas contraire, la répartition est asymétrique, le biais de publication est très probable et occasionne alors une baisse du niveau de preuve de 1 point. Nous considérons qu'au moins 10 essais doivent être reportés sur le graphique afin de pouvoir l'étudier. Nous ne retirons pas de point en cas de funnel plot non réalisable.

2.7 Création des Drug Fact Box :

La méthode décrite par McDowell et al. [24] ainsi que l'approche GRADE[25] (« Preparing Summary of Finding Tables ») ont été appliquées pour la réalisation des Drug Fact Box.

Tout d'abord, chaque boite prend en compte le niveau de risque cardio-vasculaire des patients selon l'échelle SCORE. Ainsi, un risque cardio-vasculaire à 10 ans inférieur à 5% correspond à un faible risque, entre 5 et 10 % le risque est modéré et considéré comme élevé au-dessus de 10%.

L'objectif de chaque DFB est d'être utilisée selon une indication précise et un risque cardio-vasculaire défini. Elle sera pour les inhibiteurs calciques soit l'hypertension artérielle soit l'angor, pour les diurétiques thiazidiques, uniquement l'HTA.
Nous avons conservé les critères les plus souvent étudiés dans les essais pour les Drug Fact Box :

- Mortalité totale
- Mortalité d'origine cardio-vasculaire
- Infarctus du myocarde totaux
- AVC totaux
- Insuffisance cardiaque.

Concernant les effets secondaires, seuls 2 critères sont retenus (uniquement pour les Ica) :

- Les œdèmes des membres inférieurs
- L'hypotension artérielle.

Certaines boites ne sont pas complètes en raison du manque de données relevées dans les études incluses.
Les résultats sont exprimés en terme de risque pour 100 patients pour la durée correspondant à l'étude de plus gros poids ; pour les critères de morbi-mortalité ainsi que pour les effets indésirables
Pour les critères de morbi-mortalité, lorsqu'il y avait des données pour plusieurs études, nous avons sélectionné les résultats de l'étude ayant le plus gros poids. Le risque sous placebo étant le risque de base, nous l'avons multiplié par le risque relatif afin d'obtenir le risque sous traitement. Lorsqu'un résultat n'était pas significatif, nous avons reporté le même chiffre dans la colonne « patients traités » et la colonne « patients non traités » (celui du risque de base) afin de montrer l'absence de preuve d'efficacité du traitement.

3. RESULTATS :

3.1 Sélection des études :

En prenant comme référence les travaux d'Ettehad et al., nous nous sommes basés sur 78 études toutes classes d'antihypertenseurs confondues, puis nous avons sélectionnés chacun nos classes. (Voir Diagramme de flux figure 1).

Concernant les inhibiteurs calciques, ont été inclues 13 études :

- ACTION (2004) : Nifedipine [26]
- CAMELOT (2004) : Amlodipine [27]
- CRIS (1996) : Verapamil [28]
- DAVIT 2 (1990) : Verapamil [29]
- FEVER (2005) : Felodipine [30-31]
- IDNT (2001) : Amlodipine [32-33]
- KANAMASA (1999) : Nifedipine [34]
- MACH 1 (2000) : Mibefradil [35]
- MDPIT (1988) : Diltiazem [36-38]
- NICOLE (2003) : Nisoldipine [39-40]
- PRAISE 2 (2013) : Amlodipine [41]
- PREVENT (2000) : Amlodipine [42]
- STONE (1996) : Nifedipine [43]

Concernant les diurétiques thiazidiques, seules 3 études ont été retenues :

- MRC 1 (1985) : bendrofluazide [44]
- MRC 2 (1992) : hydrochlorothiazide +/- amiloride [45]
- PATS (2009) : Indapamide [46]

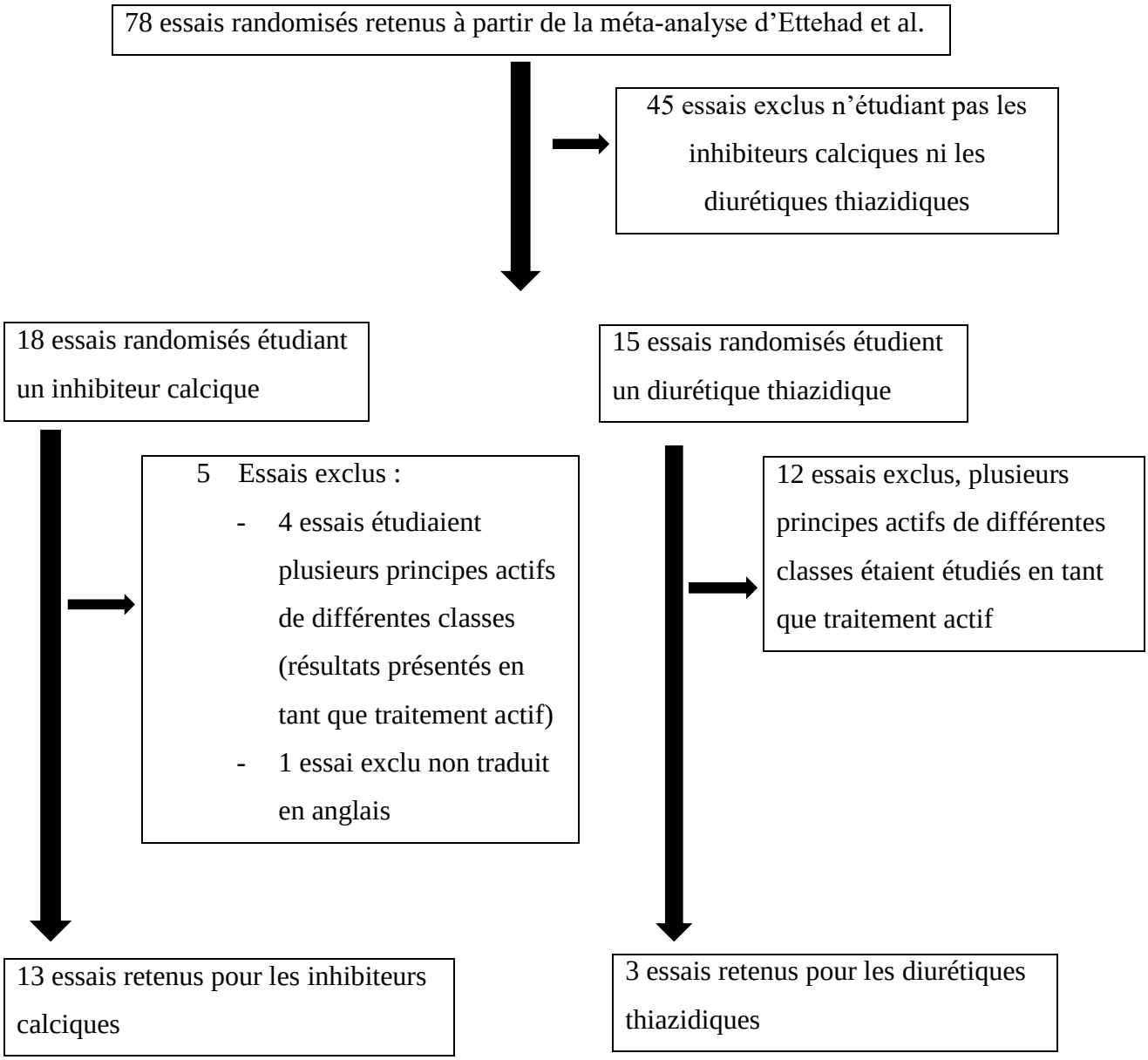


Figure 1 : Diagramme de flux pour les essais retenus concernant les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques.

Inhibiteurs calciques

Etude (Année)	Principe actif	Indication	No. Participants		Durée (Années)	Population			PA initiale (mmHg)	R0 mortalité CV à 1 an	Critère Jugement Principal	Résultat (S / NS)	TA finale (mmHg)
			Intervention	Contrôle		Age Moyen (Années)	No. H	P1 / P2					
ACTION (2004)	Nifedipine	Angor	3825	3840	4.9	63	6084	P2	137,5/79,8	0,94%	Critère composite : mortalité totale, IDM, angine, insuffisance cardiaque, AVC, revascularisation	NS	130,3/75.8
CAMELOT (2004)	Amlodipine	Post infarctus	663	655	**2**	58	984	P2	129,1/78	0,15%	Critère composite : mort d'origine CV, IDM, hospitalisation insuffisance cardiaque, AVC, AIT	S	…
CRIS (1996)	Verapamil	Post infarctus	531	542	2	56	977	P2	121,5/77	2,03%	Mortalité totale	NS	…
DAVIT 2 (1990)	Verapamil	Post infarctus	878	897	1,3		1416	P2	120/76	9.17%	Critère composite : mortalité totale, IDM, mort CV, épisode ischémique	NS (mortalité totale)	136/82
FEVER (2005)	Felodipine	HTA	4841	4870	3.3	62	5920	P2	154,4/91,2	0,63%	Survenue AVC	S	138.1/82,3
IDNT (2001)	Amlodipine	Néphropathie diabétique	567	569	2.6	59	1140	P2	159/87	…	Doublement de la créatininémie, pathologie rénale dernier stade ou décès toute cause	S	…
KANAMASA (1999)	Nifedipine	Post infarctus	425	488	2,2	60	731	P2	126/73	1,77%	Mortalité CV, IDM	NS	…
MACH 1 (2000)	Mibefradil	Insuffisance cardiaque	1295	1295	1,6	63	2056	P2	120,3/74	13,90%	Mortalité totale	S	…
MDPIT (1988)	Diltiazem	Post infarctus	1232	1234	2,1	58	1973	P2	…	4,79%	Mortalité totale et CV, IDM	NS	…
NICOLE (2003)	Nisoldipine	Coronaro-pathie	408	411	3	60	647	P2	…	0,98% *	Sténose coronarienne	NS	…
PRAISE (2013)	Amlodipine	Insuffisance cardiaque sévère	827	827	2.8	59	1092	P2	120/…	9,28%	Mortalité totale	NS	117.1/…
PREVENT (2000)	Amlodipine	Coronaro-pathie	417	408	3	57	661	P2	129,4/78,8	…	Sténose coronarienne	NS	122/75
STONE (1996)	Nifedipine	HTA	891	741	2.5	66	765	P1	168,5/97,6	0,76%	Evènements CV : AVC, IDM, insuffisance cardiaque, arythmie, mort subite	NS S (AVC)	146.9/84,5

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses pour les inhibiteurs calciques.

* étude Nicole le risque CV à 1 an correspond au risque de mortalité d'origine cardiaque et non cardiovasculaire.

Diurétiques

Etude (Année)	Principe actif	Indication	No. Participants		Durée (années) Moy/med	Population			PA initiale (mmHg)	R0 mortalité CV à 10 ans (fin de l'étude)	Critère Jugement Principal	Résultat (S / NS)	TA finale / Δ 2 groupes (mmHg)
			Intervention	Contrôle		Age Moyen (années)	No. H	P1 / P2					
MRC 1 (1985)	Bendrofluazide	HTA légère	4297	8654	**5.5**	51	2238	P1	159/98	2,92%	AVC, HTA mortelle, évènement coronarien	NS	
MRC 2 (1992)	Hydrochlorothiazide/ Amiloride	HTA chez les patients âgés	1081	2213	5.8	70	1380	P1	184/91	14,02%	AVC, évènement coronarien, mortalité totale	NS	
PATS (2009)	Indapamide	Post AVC	2840	2825	2	60	4077	P2	153,8/92,8	18%	AVC, Critère secondaire : mortalité CV, IDM, hémorragie rétinienne, insuffisance cardiaque, dissection anévrysme, insuffisance rénale	NS	141,2/83.9

Tableau 2 : Caractéristiques des études incluses pour les diurétiques thiazidiques.

3.2 Risque de biais relatifs aux études :

Afin d'évaluer le risque de biais de chaque étude, nous avons utilisé une méthode standardisée : « The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias ». Cf annexe.

3.3 Résultats de la méta-analyse pour les inhibiteurs calciques quelques soient leur indication et le niveau de risque cardio-vasculaire :

Les tableaux représentent la synthèse des résultats en fonction des critères de jugement pour la classe des inhibiteurs calciques, puis leurs effets indésirables.

Les inhibiteurs calciques :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	0,96 [0,88-1,06]	13	33577 (16800/16777)
Mortalité cardio vasculaire	0,98 [0,88-1,09]	10	30797 (15408/15389)
Mortalité par IDM	0,90 [0,37-2,21]	1	2590 (1295/1295)
Mortalité par AVC	0,67 [0,44-1,02]	2	10624 (5266/5358)
Mortalité par insuffisance cardiaque	0,99 [0,79-1,24]	2	4365 (2173/2192)
Mort subite	0,97 [0,74-1,28]	4	7070 (3595/3475)
IDM totaux	0,87 [0,72-1,05]	8	16243 (8180/8063)
IDM non mortels	0,84 [0,67-1,06]	4	7916 (3615/3672)
AVC totaux	0,68 [0,59-0,78]	8	24760 (12439/12321)
AVC non mortels	0,72 [0,58-0,89]	1	9711 (4841/4870)
Insuffisance cardiaque	0,87 [0,77-0,99]	8	27170 (13637/13533)

Tableau 3 : Résultats pour la mortalité et les évènements cardio-vasculaires pour la classe des inhibiteurs calciques versus placebo.

Les cases colorées en vert correspondent à des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur des inhibiteurs calciques.

3.3.1 Mortalité totale :

Les 13 études rapportaient ce critère de jugement. Le risque relatif est de 0,96 (IC95% [0,88-1,06]) avec un test d'hétérogénéité non significatif (p = 0,11).
D'après la méta-analyse, seule la Felodipine serait efficace de façon significative pour le critère mortalité totale.

3.3.2 Mortalité cardio-vasculaire :

10 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,98 (IC 95% [0,88-1,09], avec un test d'hétérogénéité non significatif (p= 0,16)
D'après la méta-analyse, seule la Felodipine serait efficace de façon significative pour le critère mortalité cardio-vasculaire.

3.3.3 Mortalité par infarctus du myocarde :

Seule une étude rapportait ce critère. Le risque relatif est de 0,90 (IC 95% [0,37- 2,21])
Il n'existe pas de résultat statistiquement significatif pour la comparaison par principe actif

3.3.4 Mortalité par accident vasculaire cérébral :

2 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,67 (IC95% [0,44-1,02]), avec un test d'hétérogénéité non significatif (p= 0,88). Il n'existe pas de résultat statistiquement significatif pour la comparaison par principe actif.

3.3.5 Mortalité par insuffisance cardiaque :

2 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,99 (IC 95% [0,79-1,24]), avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,88). Il n'existe pas de résultat statistiquement significatif pour la comparaison par principe actif.

3.3.6 Mort subite :

4 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,97 (IC 95% [0,74-1,28]), avec un test d'hétérogénéité non significatif (p= 0,22). Il n'existe pas de résultat statistiquement significatif pour la comparaison par principe actif.

3.3.7 Infarctus du myocarde totaux (mortels et non mortels) :

8 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,87 (IC95% [0,72-1,05]) ; avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,13). Il n'existe pas de résultat statistiquement significatif pour la comparaison par principe actif.

3.3.8 Infarctus du myocarde non mortels :

4 études rapportent ce critère. Le risque relatif est de 0,84 (IC95% [0,67-1,06]), avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,15). Il n'existe pas de résultat statistiquement significatif pour la comparaison par principe actif.

3.3.9 AVC totaux (mortels et non mortels) :

8 études rapportent ce critère. Le risque relatif est de 0,68 (IC 95% [0,59-0,78]), avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,48).

Seule la felodipine serait protectrice de façon significative sur la survenue d'AVC

3.3.10 AVC non mortels :

1 seule étude rapporte ce critère (FEVER). Le risque relatif est de 0,72 (IC95% [0,58-0,89])
Seule la felodipine serait protectrice de façon significative sur la survenue d'AVC non mortels

3.3.11 Insuffisance cardiaque :

8 études rapportent ce critère. Le risque relatif est de 0,87 (IC95% [0,77-0,99]) avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,06)
Seule le mibefradil aurait un effet protecteur de façon significative sur la survenue de insuffisance cardiaque.

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (Traitement/placebo)
OMI	3,26 [2,18, 4,88]	6	21992 (10981/11011)
Céphalées	1,11 [0,74, 1,66]	4	20667 (10315/10352)
Hypotension artérielle	1,42 [1,04, 1,92]	6	10622 (5303/5319)
Bradycardie	4,18 [1,55, 11,25]	2	5056 (2527/2529)
Sorties d'études pour effets indésirables	1,45 [1,07, 1,95]	5	15315 (7638/7677)

Tableau 4 : Résultats pour les effets indésirables pour la classe des inhibiteurs calciques versus placebo.
Les cases colorées en rouge correspondent à des résultats significatifs en faveur d'un effet délétère du traitement par inhibiteurs calciques

3.3.12 Sorties d'études pour effets indésirables :

5 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 1,45 (IC 95% [1,07-1,95]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p<0,00001)

3.3.13 Œdèmes des membres inférieurs pour les Ica vasodilatateurs :

6 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 3.26 (IC95% [2,18-4,88]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p<0,00001).

3.3.14 Céphalées :

4 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 1,11(IC 95% [0,74-1,66]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p = 0,009)

3.3.15 Hypotension artérielle :

6 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 1,42(IC 95 % [1,04-1,92]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p=0,004)

3.3.16 Bradycardie :

2 études rapportaient ce critère (diltiazem et mibefradil). Le risque relatif est de 4.18 (IC 95% [1,55-11,25]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p= 0,009).

Critères	Nifedipine	Amlodipine	Verapamil	Diltiazem	Mibefradil	Nisoldipine	Felodipine
OMI	6.98 [4.38-11,13]	2.41 [1,63-3,56]			1,43 [1,09-1,88]	4,98 [3.51-7.05]	2.74 [1,60-4,69]
Céphalées	2,16 [1,27-3,66]	0,79 [0,60-1,05]		0,88 [0,49-1,57]			1,12 [0,80-1,58]
Hypotension artérielle		0,99 [0,82-1,19]	1,24 [0,62-2.50]	2,26 [1,40-3,68]		2,24 [1,31-3.84]	
Bradycardie				2.55 [1,53-4,26]	6,93 [3,98-12,07]		
Sorties d'études	2,27 [1,91-2,70]		1,05 [0,95-1,17]	1,26 [1,09-1,46]	1,36 [1,06-1,74]	1,59 [1,19-2,14]	

Tableau : Résultats pour les effets indésirables pour la classe des inhibiteurs calciques par principe actif.
Les cases colorées en rouges correspondent à un effet significatif en faveur d'un effet secondaire

Critères	Nifedipine	Amlodipine	Verapamil	Diltiazem	Mibefradil	Nisoldipine	Felodipine
Mortalité Totale	0,86 [0,57-1,30]	0,86 [0,69-1,08]	0,86 [0,69-1,08]	1,00 [0,82-1,22]	1,10 [0,96-1,25]	0,86 [0,40-1,84]	0,75 [0,59-0,95]
Mortalité CV	0,96 [0,80-1,16]	0,83 [0,65-1,06]	0,83 [0,65-1,06]	1,03 [0,81-1,30]	1,08 [0,94-1,24]		0,73 [0,54-0,98]
Mortalité par IDM					0,90 [0,37-2,21]		
Mortalité par AVC	0,77 [0,13-4,56]						0,66 [0,43-1,03]
Mort subite	0,42 [0,04-4,58]	0,80 [0,57-1,12]	0,80 [0,57-1,12]		1,13 [0,93-1,36]		
IDM totaux	1,08 [0,93-1,26]	0,81 [0,64-1,01]	0,81 [0,64-1,01]			1,24 [0,60-2.54]	
IDM non fatals	1,61 [0,72-3.58]			0,85 [0,66-1,10]	0,70 [0,45-1,09]		
AVC totaux	0,56 [0,27-1,12]					0,58 [0,17-1,95]	0,71 [0,59-0,86]
AVC non fatals							0,72 [0,58-0,89]
Insuffisance cardiaque	0,63 [0,31-1,30]				0,85 [0,75-0,97]		0,67 [0,37-1,22]
Insuffisance cardiaque fatale		0,97 [0,67-1,39]	0,97 [0,67-1,39]		1,00 [0,75-1,33]		

Tableau 5 : Résultats pour les différents inhibiteurs calciques (par principe actif) en fonction des critères étudiés.
Les cases colorées en vert correspondent à des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur des inhibiteurs calciques

3.4 Résultats pour les Ica en soins primaires :

Seule l'étude STONE[43] est retenue, les patients présentent dans cet essai, un risque cardio-vasculaire modéré, la PA de base était de 168,5/97,6 mmHg :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	0,48 [0,26-0,90]	(891/741)
Mortalité cardio vasculaire	0,65 [0,30-1,43]	(891/741)
IDM totaux	0,83 [0,12-5,89]	(891/741)
AVC totaux	0,37 [0,21-0,66]	(891/741)
Mort subite	0,42 [0,04-4,58]	(891/741)
Insuffisance cardiaque	0,28 [0,06-1,37]	(891/741)

Tableau 6 : Résultats en prévention primaire pour les inhibiteurs calciques. (Les cases en vert correspondent à des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur)

Nous obtenons des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur de la Nifedipine en prévention primaire sur la mortalité totale et contre les AVC totaux chez les patients à risque CV modéré.

3.5 Résultats pour les Ica en prévention secondaire :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	0,99 [0,92-1,07]	12	31945 (15909/16036)
Mortalité cardio vasculaire	0,99 [0,89-1,10]	9	30797 (14517/14648)
Mortalité par IDM	0,90 [0,37-2,21]	1	2590 (1295/1295)
Mortalité par AVC	0,67 [0,44-1,02]	2	10624 (5266/5358)
Mortalité par insuffisance cardiaque	0,99 [0,79-1,24]	2	4365 (2173/2192)
Mort subite	0,98 [0,72-1,32]	3	5438(2704/2734)
IDM totaux	0,87 [0,71-1,06]	7	14611 (7289/7322)
IDM non mortels	0,84 [0,67-1,06]	4	7916 (3615/3672)
AVC totaux	0,70 [0,61-0,81]	7	23128 (11548/11580)
AVC non mortels	0,72 [0,58-0,89]	1	9711 (4841/4870)
Insuffisance cardiaque	0,88 [0,79-0,99]	7	25538 (12746/12792)

12 études sont retenues,

Nous obtenons des résultats significatifs pour les AVC totaux et non mortels ainsi que pour les insuffisances cardiaques.

Pour ces critères l'hétérogénéité est faible.

3.6 Résultats pour les Ica chez les patients hypertendus et non hypertendus :

	Sous-groupe avec PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg			Sous-groupe avec PAS > 140 mmHg et PAD > 90 mmHg		
Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	1,04 [0,97-1,11]	10	21098 (10501/10597)	0,76 [0,59-0,97]	3	12479 (6299/6180)
Mortalité cardio vasculaire	1,04 [0,96-1,12]	8	19454 (9676/9778)	0,72 [0,54-0,95]	2	11343 (5732/5611)
Mortalité par IDM	0,90 [0,37-2,21]	1	2590 (1295/1295)		0	
Mortalité par AVC	0,77 [0,13-4,56]	1	913 (425/488)	0,66 [0,43-1,03]	1	9711 (4841/4870)
Mortalité par insufffisance cardiaque	0,99 [0,79-1,24]	2	4365 (2173/2192)		0	
Mort subite	0,98 [0,72-1,32]	3	5438 (2704/2734)	0,42 [0,04-4,58]	1	1632 (891/741)
IDM totaux	0,96 [0,82-1,11]	6	13475 (6722/6753)	0,58 [0,38-0,89]	2	2768 (1458/1310)
IDM non mortels	0,84 [0,67-1,06]	4	7287 (3615/3672)		0	
AVC totaux	0,70 [0,55-0,88]	5	12281 (6140/6141)	0,59 [0,41-0,86]	3	12479 (6299/6180)
AVC non mortels		0		0,72 [0,58-0,89]	1	9711 (4841/4870)
Insuffisance cardiaque	0,89 [0,79-1,00]	6	15827 (7905/7922)	0,60 [0,33-1,08]	2	11343 (5732/5611)

Tableau 7 : Résultats pour les groupes avec et sans HTA, traités par Ica.

10 études regroupent des patients non hypertendus : (ACTION, CAMELOT, CRIS, DAVIT 2, KANAMASA, MACH1, MDPIT, NICOLE, PRAISE 2, PREVENT)

Nous obtenons des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur des Ica chez les patients sans HTA, contre les AVC totaux. Pour le reste nous n'obtenons aucun résultat significatif

L'hétérogénéité est faible pour ce critère.

3 études regroupent des patients hypertendus : (FEVER, IDNT et STONE)

Dans ce groupe, nous retrouvons des résultats en faveur d'un effet protecteur des Ica sur la mortalité totale, la mortalité cardio-vasculaire, les IDM totaux, les AVC totaux et les AVC

non mortels. Il n'existe pas d'autre résultat significatif sur les autres critères. L'hétérogénéité est faible pour tous les critères significatifs.

3.7 Résultats pour les patients traités par Ica comme anti-angoreux :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	0,99 [0,89-1,10]	8	16854 (8379/8475)
Mortalité cardio vasculaire	0,96 [0,84-1,09]	6	15210 (7554/7656)
Mortalité par IDM		0	
Mortalité par AVC	0,77 [0,13-4,56]	1	913 (425/488)
Mortalité par insuffisance cardiaque	0,97 [0,67-1,39]	1	1775 (878/897)
Mort subite	0,80 [0,57-1,12]	2	2848 (1409/1439)
IDM totaux	0,96 [0,82-1,11]	6	13475 (6722/6753)
IDM non mortels	0,91 [0,66-1,24]	3	4697 (2320/2377)
AVC totaux	0,74 [0,57-0,96]	4	10627 (5313/5314)
AVC non mortels		0	
Insuffisance cardiaque	0,83 [0,67-1,02]	4	11583 (5783/5800)

Tableau 8 : Résultats chez les patients traités par Ica comme antiangoreux.

8 études sont retenues : ACTION, CAMELOT, CRIS, DAVIT 2, KANAMASA, MDPIT, NICOLE et PREVENT)

Nous retrouvons des résultats significatifs en faveur d'un effet bénéfique uniquement contre les AVC totaux, l'hétérogénéité pour ce critère est faible.

3.8 Résultats pour les patients traités par Ica contre l'hypertension artérielle :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	0,66 [0,45-0,97]	2	11343 (5732/5611)
Mortalité cardio vasculaire	0,72 [0,54-0,95]	2	11343 (5732/5611)
Mortalité par IDM		0	
Mortalité par AVC	0,66 [0,43-1,03]	1	9711 (4841/4870)
Mortalité par insuffisance cardiaque		0	
Mort subite	0,42 [0,04-4,58]	1	1632 (891/741)
IDM totaux	0,83 [0,12-5,89]	1	1632 (891/741)
IDM non mortels		0	
AVC totaux	0,54 [0,29-1,02]	2	11343 (5732/5611)
AVC non mortels	0,72 [0,58-0,89]	1	9711 (4841/4870)
Insuffisance cardiaque	0,60 [0,33-1,08]	2	11343 (5732/5611)

Tableau 9 : Résultats chez les patients traités par Ica utilisés comme antihypertenseur.

2 études sont retenues : FEVER et STONE. La population étudiée pour ces études est à risque cardio-vasculaire modéré.

Nous retrouvons des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur sur la mortalité totale, la mortalité cardio-vasculaire et les AVC non mortels. Pour le reste nous n'obtenons pas de résultat significatif.

3.9 Résultats pour les patients traités par Ica dans l'insuffisance cardiaque :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	1,08 [0,98-1,19]	2	4244 (2122/2122)
Mortalité cardio vasculaire	1,09 [0,99-1,21]	2	4244 (2122/2122)
Mortalité par IDM	0,90 [0,37-2,21]	1	2590 (1295/1295)
Mortalité par AVC		0	
Mortalité par insuffisance cardiaque	1,00 [0,75-1,33]	1	2590 (1295/1295)
Mort subite	1,13 [0,93-1,36]	1	2590 (1295/1295)
IDM totaux			
IDM non mortels	0,70 [0,45-1,09]	1	2590 (1295/1295)
AVC totaux	0,56 [0,32-0,95]	1	1654 (827/827)
AVC non mortels		0	
Insuffisance cardiaque	0,94 [0,78-1,12]	2	4244 (2122/2122)

Tableau 10 : Résultats pour les patients traités par Ica dans le cadre d'une insuffisance cardiaque.

2 études sont retenues : MACH1 et PRAISE 2. La population étudiée est à risque cardio-vasculaire élevée supérieur à 9% à 1 an.

Nous obtenons un résultat significatif en faveur d'un effet protecteur sur les AVC totaux.

Il n'existe pas d'autre résultat significatif.

3.10 Résultats de la méta-analyse pour les diurétiques thiazidiques quels que soient leur indication et le risque cardio-vasculaire :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	0,92 [0,82-1,04]	3	21910 (8218/13692)
Mortalité cardio vasculaire	0,85 [0,72-1,00]	3	21910 (8218/13692)
Mortalité par IDM	0,96 [0,58-1,62]	3	21910 (8218/13692)
Mortalité par AVC	0,68 [0,47-1,00]	3	21910 (8218/13692)
IDM totaux	0,87 [0,60-1,27]	3	21910 (8218/13692)
IDM non mortels	0,83 [0,65-1,07]	3	21910 (8218/13692)
AVC totaux	0,58 [0,40-0,85]	3	21910 (8218/13692)
AVC non mortels	0,58 [0,40-0,85]	3	21910 (8218/13692)

Tableau 11 : Résultats pour les évènements cardio-vasculaires pour la classe des diurétiques thiazidiques versus placebo.
Les cases colorées en vert correspondent à des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur des diurétiques thiazidiques.

3.10.1 Mortalité totale :

Les 3 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,92 (IC 95% [0,82-1,04]) avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,52)

3.10.2 Mortalité cardiovasculaire :

Les 3études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,85(IC 95% [0,72-1,00]) avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,36).

L'HCTZ serait protecteur sur la mortalité CV.

3.10.3 Mortalité par infarctus du myocarde :

Les 3 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,96 (IC95% [0,58-1,62]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p=0,02).

L'HCTZ serait protecteur sur la mortalité par IDM

3.10.4 Mortalité par AVC :

Les 3 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,68 (IC 95% [0,47-1,00]) avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,24)

Le bendrofluazide serait protecteur contre la mortalité par AVC

3.10.5 Infarctus du myocarde totaux (mortels et non mortels) :

Les 3 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,87 (IC 95 % [0,60-1,27]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p=0,02)

L'HCTZ serait protecteur contre les IDM totaux.

3.10.6 Infarctus du myocarde non mortels :

Les 3 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,83(IC 95 % [0,65-1,07]) avec un test d'hétérogénéité non significatif (p=0,54).

3.10.7 AVC totaux (mortels et non mortels) :

Les 3 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,58 (IC 95 % [0,40-0,85]) avec un test d'hétérogénéité significatif (p =0,0006).

L'indapamide, l'HCTZ et le bendrofluazide seraient protecteur contre la survenue d'AVC.

3.10.8 AVC non mortels :

Les 3 études rapportaient ce critère. Le risque relatif est de 0,58 (IC 95% [0,40-0,85]) avec un test d'hétérogénéité non significatif (p = 0,06).

L'indapamide, l'HCTZ et le bendrofluazide seraient protecteur contre la survenue d'AVC non mortels.

Critères de jugement	Indapamide (PATS)	Hydrochlorothiazide (MRC 2)	Bendrofluazide (MRC 1)
Mortalité totale	0,90 [0,72-1,11]	0,87 [0,72-1,05]	0,86 [0,70-1,05]
Mortalité cardio vasculaire	0,84 [0,63-1,11]	0,75 [0,57-0,99]	1,00 [0,75-1,33]
Mortalité par IDM	1,30 [0,63-2.67]	0,61 [0,42-0,90]	1,22 [0,89-1,69]
Mortalité par AVC	0,76 [0,54-1,05]	0,78 [0,44-1,38]	0,30 [0,10-0,85]
IDM totaux	1,12 [0,64-1,97]	0,62 [0,45-0,85]	1,02 [0,82-1,27]
IDM non mortels	0,99 [0,41-2,39]	0,63 [0,35-1,11]	0,88 [0,65-1,19]
AVC totaux	0,72 [0,59-0,88]	0,69 [0,49-0,96]	0,33 [0,20-0,55]
AVC non mortels	0,72 [0,56-0,92]	0,65 [0,43-0,97]	0,34 [0,20-0,61]

Tableau 12 : Résultats pour les diurétiques thiazidiques (par principe actif) selon les critères de jugement.
Les cases colorées en vert correspondent à des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur des diurétiques thiazidiques.

L'indapamide (PATS) : a été étudiée dans une population à risque cardio-vasculaire élevé en prévention secondaire, elle apparait comme étant efficace de façon significative sur les AVC totaux et les AVC non mortels.

L'hydrochlorothiazide (MRC 2) : a été étudiée dans une population à risque cardio-vasculaire élevée (population âgée) en prévention primaire, elle semble efficace sur la mortalité cardio-vasculaire, la mortalité par IDM, la survenue d'IDM, les AVC totaux et les AVC non mortels.

Le bendrofluazide (MRC 1) : a été étudiée dans une population à bas risque cardio-vasculaire en prévention primaire, elle est efficace de façon significative pour les AVC totaux, les AVC fatals et non fatals.

3.11 Résultats en prévention primaire pour les diurétiques thiazidiques :

Critères de jugement	RR [IC 95%]	Nombre d'essais	Nombre de patients (traitement/placebo)
Mortalité totale	0,94 [0,80-1,09]	2	5378/10867
Mortalité cardio vasculaire	0,86 [0,65-1,14]	2	5378/10867
Mortalité par IDM	0,87 [0,44-1,72]	2	5378/10867
Mortalité par AVC	0,53 [0,21-1,35]	2	5378/10867
IDM totaux	0,81 [0,49-1,32]	2	5378/10867
IDM non mortels	0,81 [0,61-1,08]	2	5378/10867
AVC totaux	0,49 [0,24-1,00]	2	5378/10867
AVC non mortels	0,49 [0,26-0,90]	2	5378/10867

Tableau 13 : Résultats pour les diurétiques thiazidiques en prévention primaire. (les cases en vert correspondent à des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur)

2 études sont retenues : MRC 1 (population à risque CV faible) et MRC 2 (population à risque CV élevé).

Nous obtenons des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur des diurétiques thiazidiques en prévention primaire pour les AVC non mortels uniquement.

L'hétérogénéité pour ce critère est élevée (I^2 = 68%).

4. DISCUSSION :

4.1 Au niveau des résultats :

4.1.1 Inhibiteurs calciques :

La majorité des résultats obtenus sont non significatifs pour la prévention sur la mortalité et la morbi-mortalité excepté concernant les AVC et la survenue d'une insuffisance cardiaque pour lesquelles cette classe aurait un effet bénéfique.

En effet, les 8 études rapportant ce critère nous donne des chiffres en faveur d'un effet protecteur des inhibiteurs calciques (RR = 0,68 [0,59-0,78]) face aux AVC en tout genre ainsi que face aux AVC non mortels (RR = 0,87 [0,77-0,99]). Le niveau de preuve selon l'approche GRADE est modéré pour les AVC totaux et non estimable pour les AVC non fatals car nous n'avons qu'une seule étude incluse. (voir tableau avec approche GRADE en annexe).

Cet effet bénéfique sur les insuffisances cardiaques est différent des précédentes études réalisées. En effet, dans la méta-analyse parue dans le Lancet en 2003[47], il n'a pas été mis en évidence d'efficacité sur ce critère (RR 1,21 IC95% [0,93-1,58]). Les auteurs se sont basés sur 3 études, où le principe actif a été testé chez des patients coronariens donc à haut risque CV. Cette différence peut s'expliquer par le fait qu'il existe dans l'une de ces 3 études, une analyse des résultats en traitement actif vs placebo (principe actif de base nitrendipine, avec possibilité d'ajout d'enalapril ou d'HCTZ).

En sélectionnant les résultats par principe actif, nous obtenons des résultats significatifs en faveur d'un effet bénéfique pour la Felodipine sur la mortalité totale (RR : 0,75[0,59-0,95], la mortalité cardiovasculaire (RR : 0,73[0,54-0,98]), les AVC totaux (RR : 0,71 [0,59-0,86] et sur les AVC non fatals (RR : 0,72 [0,58-0,89]). Il existe également un effet bénéfique pour le Mibefradil face à l'insuffisance cardiaque (RR : 0,85 [0,75-0,97].

Sur les 13 études retenues pour les Ica, 8 présentent des patients à haut risque cardio-vasculaire. Nous retrouvons pour les Ica ayant un risque cardio-vasculaire modéré, un effet protecteur de cette classe sur la mortalité totale et sur les AVC totaux mais nous ne pouvons appliquer l'approche GRADE sur cette seule étude.
En prévention primaire, une seule étude a été incluse pour les inhibiteurs calciques (STONE).

Il est important de noter que cette seule étude en prévention primaire a un risque cardio-vasculaire de base modéré, rattaché à la moyenne d'âge élevée des patients inclus (66 ans).
Pour une population hypertendue à risque intermédiaire CV, nous retrouvons un effet bénéfique des inhibiteurs calciques pour la mortalité totale et cardio-vasculaire, les IDM totaux, les AVC totaux et non mortels.
Pour une population non hypertendue à risque CV élevé, nous n'obtenons un effet protecteur des Ica uniquement pour les AVC totaux.
Il est important de noter que pour la majorité des études retenues, les Ica sont étudiés en prévention secondaire sur un terrain coronarien, or les patients ont déjà pour traitement de fond un beta-bloquant ou un IEC. L'ajout d'un Ica n'apporte un effet bénéfique que sur le critère AVC total.

Concernant les effets indésirables :

On retrouve de façon significative un effet délétère des inhibiteurs calciques sur la survenue d'OMI (RR = 3.26 [2,18-4.88]), d'hypotension artérielle (RR= 1,42 [1,04-1,92]) et de bradycardie (RR = 4.18 [1,55-11,25]), cette dernière est bien sûr plus souvent notée lors de l'utilisation d'un Ica à visée antiarythmique. 5 études retrouvent de façon significative une élévation du nombre de sorties d'études pour effets indésirables (RR = 1,45 [1,07-1,95]). Cependant, il est à noter que de nombreuses études ne rapportent pas les effets délétères des principes actifs étudiés, donc ces valeurs sont très probablement sous estimées.

4.1.2 Diurétiques thiazidiques :

En prévention primaire, nous obtenons des résultats significatifs uniquement en faveur d'un effet protecteur face aux AVC non mortels (RR : 0,49 [0,26-0,90] sachant que ces résultats sont rattachés à seulement 2 études pour lesquelles le risque cardio-vasculaire de base est différent. Nous avons l'étude MRC 1 dont le risque est bas et l'étude MRC 2 qui a une population plus âgée avec un risque CV élevé.
Les résultats pris séparément nous donne des résultats significatifs en faveur d'un effet protecteur chez les patients à haut risque. En effet, dans l'étude MRC 2, nous obtenons un effet bénéfique face à la mortalité cardio-vasculaire (0,75 [0,57-0,99]), la mortalité par IDM (0,61 [0,42-0,90]), les IDM totaux (0,62 [0,45-0,85]), les AVC totaux (0,69 [0,49-0,96]) et les AVC non mortels (0,65 [0,43-0,97]).

Alors que dans l'étude MRC 1, nous n'obtenons des chiffres en faveur d'un effet protecteur uniquement face aux AVC, qu'ils soient mortels, non mortels ou totaux.

Ce qui signifierait que traiter un groupe à haut risque cardio-vasculaire par traitement diurétique apporte une protection plus importante sur la morbi-mortalité que pour un groupe à faible risque.

Cependant il est important de noter que nous n'avons que 2 études retenues dans notre méta-analyse, nous avons constaté qu'il existe très peu d'essais ou les diurétiques sont étudiés en monothérapie face à un groupe placebo. En effet, très souvent les diurétiques sont testés en bithérapie. Or la HAS nous recommande d'utiliser en première intention des diurétiques thiazidiques pour une PA élevée.

La troisième étude PATS, étudie l'indapamide dans une population à haut risque CV en prévention secondaire (dans les suites d'un AVC), nous n'obtenons des résultats en faveur d'un effet protecteur dans le groupe traité, uniquement face aux AVC totaux (RR :0,72 [0,59-0,88]) et aux AVC non mortels (RR : 0,72 [0,56-0,92]).

Nous ne pouvons pas appliquer le niveau de preuve GRADE étant donné que les résultats se basent sur une seule étude pour chaque principe actif dans la classe des diurétiques thiazidiques. Il existe un biais important dans ces 3 études, aucune ne rapporte les effets indésirables des principes actifs étudiés. Nous n'avons pas non plus analysé l'efficacité des diurétiques thiazidiques pour le critère d'insuffisance cardiaque qui n'a pas été rapporté dans ces 3 essais.

4.2 Niveau de preuve global de la méta-analyse :

Nous avons globalement un niveau de preuve insuffisant pour notre méta-analyse, en effet pour les ICa pour les AVC totaux nous avons un niveau de preuve modéré et faible pour les insuffisances cardiaques. Il en est de même pour les critères significatifs pour les diurétiques thiazidiques.

Ce bas niveau de preuve s'explique par le fait que les études incluses dans notre méta-analyse possèdent des biais nombreux (2 études sont à haut risque de biais et 10 à risque peu clair)

Il existe également des difficultés dans l'interprétation des funnels plot pour les diurétiques, les graphiques ne sont pas évaluables avec seulement 3 études.

4.3 Comparaison avec les autres classes d'antihypertenseurs :

En prévention primaire, nous retrouvons pour 4 classes d'antihypertenseurs, une réduction significative du nombre d'AVC, la classe des IEC ne retrouve pas de résultat significatif. Nous constatons un effet sur la mortalité totale pour les inhibiteurs calciques. Cependant il est à noter qu'une seule étude représente cette classe médicamenteuse (STONE), le principe actif étudié était la Nifedipine.

En prévention secondaire, les différentes classes ont été prescrites chez des patients ayant une coronaropathie, une insuffisance cardiaque ou dans les suites d'AVC. Dans ce domaine, 2 classes obtiennent des résultats significatifs dans de nombreux critères (les bétabloquants et les IEC) sur la mortalité totale et CV, les morts subites, les IDM, les AVC et les insuffisances cardiaques. Les ARA 2 ne seraient efficaces que sur les insuffisances cardiaques, les inhibiteurs calciques et les diurétiques sur les insuffisances cardiaques et les AVC.

Il est intéressant de noter que les patients traités par inhibiteurs calciques dans les études retenues en prévention secondaire étaient aussi traités par d'autres classes médicamenteuses, ce qui pourrait expliquer les différences au niveau des résultats de la méta-analyse.

Nous constatons que chaque classe a une efficacité dans certains critères mais nous ne pouvons les comparer entre elles.

4.4 Comparaison avec la littérature :

Après recherche sur Cochrane, nous retrouvons une méta-analyse dont l'objectif primaire est d'évaluer la morbi-mortalité de chaque d'antihypertenseurs versus placebo [48]. Tous les patients ayant une hypertension artérielle étaient inclus quel que soit leurs comorbidités, l'étude devait durer un an au minimum. Pour certaines études, différentes classes ont été prescrite simultanément aux patients.

Ils n'ont retenu qu'une seule étude ((SYST-EUR[49-50]) étude retenue dans les travaux d'Ettehad et al.) pour les inhibiteurs calciques pour laquelle nous retrouvons un effet bénéfique sur les AVC totaux, les évènements cardiovasculaires incluant (AVC totaux, évènements coronariens, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les anévrismes) mais pas d'effet significatif sur la mortalité totale ni les évènements coronariens. Ces résultats sont comparables aux résultats de notre étude où nous retrouvons un effet sur les AVC totaux et les insuffisances cardiaques.

Cependant il est important de noter que dans cette étude, les patients pouvaient recevoir d'autres principes actifs comme l'enalapril ou l'HCTZ).
Pour les diurétiques thiazidiques, ils notent un effet bénéfique sur la mortalité totale, les AVC totaux, les évènements coronariens. Ces résultats diffèrent des nôtres sauf pour les AVC probablement liés à l'association de différentes classes d'antihypertenseurs. A noter que ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés pour la comparaison hydrochlorothiazide versus placebo (tableau7).

4.5 Les Drug Fact Box :

Elles permettent d'apporter aux patients de façon claire et compréhensible les informations nécessaires à la décision médicale partagée. Cependant nous retrouvons des limites dans leur utilisation.

Certaines de nos Drug Fact Box ont été créées à partir de quelques études et parfois une seule, ce qui nous donne pour le même groupe (à facteur de risque CV équivalent) une probabilité d'avoir un problème cardio-cardiovasculaire très différente. Ce biais est directement lié au manque d'essais inclus dans notre étude.

D'après l'article de McDowell, il est préférable d'utiliser une méta-analyse de fort niveau de preuve pour la création des DFB, or nous avons souvent un risque modéré voire faible pour nos critères d'analyse.

Nous devons souligner également que les DFB comparent un groupe traité à un groupe placebo, donc les valeurs que nous obtenons notamment pour les effets indésirables ne correspondent pas à une population qui ne prend aucun traitement.

4.6 L'information aux patients :

Le but de cette thèse est de créer un outil pour délivrer une information claire aux patients pour faciliter une décision médicale partagée. Il a été montré que les patients ont tendance à surestimer les avantages des médicaments prescrits [51]. L'information donnée par DFB, permettra ainsi au patient d'obtenir une évaluation chiffrée de l'efficacité des médicaments. Ils

en mesureront les avantages et les inconvénients, en effet, les études montrent qu'une fois informé, le patient peut être plus réticent à la prise médicamenteuse en fonction des avantages et inconvénients connus ou alors être plus observant (dans la crainte d'effet secondaire non connu). [52]

5. CONCLUSION :

Notre travail montre qu'en prévention primaire, les inhibiteurs calciques ont une efficacité sur la mortalité totale ainsi que sur les AVC. Les diurétiques thiazidiques apportent davantage de bénéfices s'il existe un risque cardio-vasculaire de base plus élevé sur la mortalité cardio-vasculaire et les IDM totaux en plus des AVC.

Cependant ces résultats sont à prendre avec précaution devant leur faible niveau de preuve évalué par l'approche GRADE.

Les Drug Fact box restent un bon outil pour délivrer l'information aux patients qu'elle soit positive pour l'efficacité du traitement ou négative pour les effets secondaires. Cela leur permettra de prendre une décision éclairée face aux différentes classes thérapeutiques étudiées dans l'attente que le projet REB se développe davantage.

BIBLIOGRAPHIE

(1) **OMS, Organisation mondiale de la santé.** Centre des médias, maladies cardio-vasculaires. Aides Mémoire Janvier 2015 [en ligne] http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/

(2) **INSEE, institut nationnal de la statistique et des études économiques**. Causes de décès selon le sexe en 2014 [en ligne] https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258#tableau-Donnes

(3) **HAS, Haute Autorité de Santé.** Fiche Mémo « Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte » [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte

(4) **Boissel JP.** « Ce ne sont plus des hypertendus ou des hypercholestérolémiques, ce sont des patients à risque cardiovasculaire » Médecine 2006 ; 2(3) 100-101

(5) **Prospective studies collaboration**. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular morbidity : A meta-analysis of individual data for one million in 61 prospective studies. Lancet 2002 ;360 :1903-13

(6) **HAS, Haute Autorité de Santé**. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. [En ligne]http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf

(7) **Vallée JP, Gallois P**, **Le Noc Y**. Pourquoi « sur-traitons » -nous l'hypertension artérielle légère ? Médecine 2014 ; 10(2) : 70-74

(8) **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. N Engl J Med 2000;342(3):145-53

(9) **The SPRINT Reseach Group**. A randomized Trial of intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015 ; 373 : 2103-2116

(10) **Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F**. Pharmacotherapy for mild hypertension Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 8 (3) : CD006742 [En ligne] http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10,1002/14651858.CD006742.pub2/full

(11) **Boussageon R, Huas C, Rat C, Pouchain D, Renard V, Supper I, Casanova L, et al.** Reconstruire l'Evidence Based pour une décision médicale partagée. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments fondée sur une revue systématique des essais cliniques randomisés et des méta-analyses. Exercer 2017;130:90-4

(12) **Schwartz LM, Woloshin S.** The drug facts box: Improving the communication of prescription drug information. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110 Suppl 3 :14069–14074

(13) **Schwartz LM, Woloshin S.** Using a Drug Fact Box to communicate drug benefits and harms. Annals of Internal Medicine 2009 ; 150 : 516-27

(14) **Ettehad D, Emdin A, Kiran A et al**. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death : a systemic review and meta-analysis. The Lancet 2016 ; 387 (10022) : 957-67

(15) **Higgins JP, Douglas G Altman and Johnathan AC Sterne on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group**. Chapter 8 : Assessing Risk of bias in included studies. [En ligne] http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm

(16) **Guyatt GH, Oxman A, Vist G, et al**. GRADE : What is « quality of evidence » and why is it important to clinicians ? BMJ 2008 ;336 : 995-98

(17) **Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, Kunz R et al**. GRADE guidelines : 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 ; 64 : 383-394

(18) **Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al.** GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-- study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011; 64 : 407-15.

(19) **Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al.** GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-- imprecision. J Clin Epidemiol 2011; 64:1283-93.

(20) **Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al**. GRADE Working Group. GRADE guidelines : 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol 2011 ; 64 : 1294-302.

(21) **Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al.** GRADE Working Group. GRADE guidelines : 8. Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol 2011 ; 64 : 1303-10.

(22) **Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al**. GRADE guidelines : 5. Rating the quality of evidence-- publication bias. J Clin Epidemiol 2011 ; 64 : 1277- 82.

(23) **Université de Lyon 1**. Biais de Publication. [En ligne] http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/biais%20de%20publication.htm

(24) **McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O**. A simple tool for communicating the benefits and harms of health intervetions : a guide for creating a fact box. MDM Policy and Practice. Vol 1 Issue 1 [En ligne] http://journals.sagepub.com/doi/abs/10,1177/2381468316665365

(25) **Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al.** GRADE guidelines 12. Preparing Summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013 ; 66 : 158-172

(26) **Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, Dalen FJ van, 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 2004;364(9437):849–57.

(27) **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;292(18):2217–26.

(28) **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;77(5):365–9.

(29) **Danish Study Group of Verapamil in Myocardial Infarction**. Effect of Verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction 44 (The Danish Verapamil Infarction Trial II- DAVIT II). Am J Cardiol 1990;66(10):779–85.

(30) **Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A**. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005;23(12):2157–72.

(31) **Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A**. 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;32(12):1500–8.

(32) **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;345(12):851–60.

(33) **Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J-L**. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. ACC Curr J Rev 2003;12(4):34–5.

(34) **Kanamasa K, Kimura A, Miyataka M, Takenaka T, Ishikawa K**. Incidence of cancer in postmyocardial infarction patients treated with short-acting nifedipine and diltiazem. Cancer 1999;85(6):1369–74.

(35) **Levine T, Bernink P, Caspi A, Elkayam U, Geltman E, 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. Circulation 2000;101(7):758–65.

(36) **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. Am J Cardiol 2000;86(3):275–9.

(37) **Moss J, 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;68(5):429–33.

(38) **The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group**. The Effect of Diltiazem on Mortality and Reinfarction After Myocardial Infarction. N Engl J Med 1988;319(7):385–92.

(39) **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). NIsoldipine in COronary artery disease in LEuven. Am J Cardiol 2001;87(1):28–33.

(40) **Dens JA, Desmet WJ, Coussement P, De Scheerder IK, Kostopoulos K, Kerdsinchai P, et al.** Long term effects of nisoldipine on the progression of coronary atherosclerosis and the occurrence of clinical events: the NICOLE study. Heart. 2003;89(8):887–92.

(41) **Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam M, 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: Results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). JACC Hear Fail 2013;1(4):308–14.

(42) **Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al.** Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000;102(13):1503–10.

(43) **Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al.** Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). J Hypertens 1996;14(10):1237–45.

(44) **Medical Research Council Working Party**. MRC trial of treatment of mild hypertension : principal results. BMJ 1985;291:97–104.

(45) **MRC Working Party.** Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992;304(6824):405–12.

(46) **Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen J, et al.** Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. Hypertens Res. Nature Publishing Group 2009;32(11):1032–40.

(47) **Blood pressure treatment lowering trialist' collaboration**. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003 ;362 (9395) : 1527-35

(48) **Wright J, Musini V.Cochrane Hypertension Group.** First line drugs for hypertension 2009 [En ligne] http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD001841.pub2/full

(49) **Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al.** Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997 ; 350 (9080) : 757 – 64

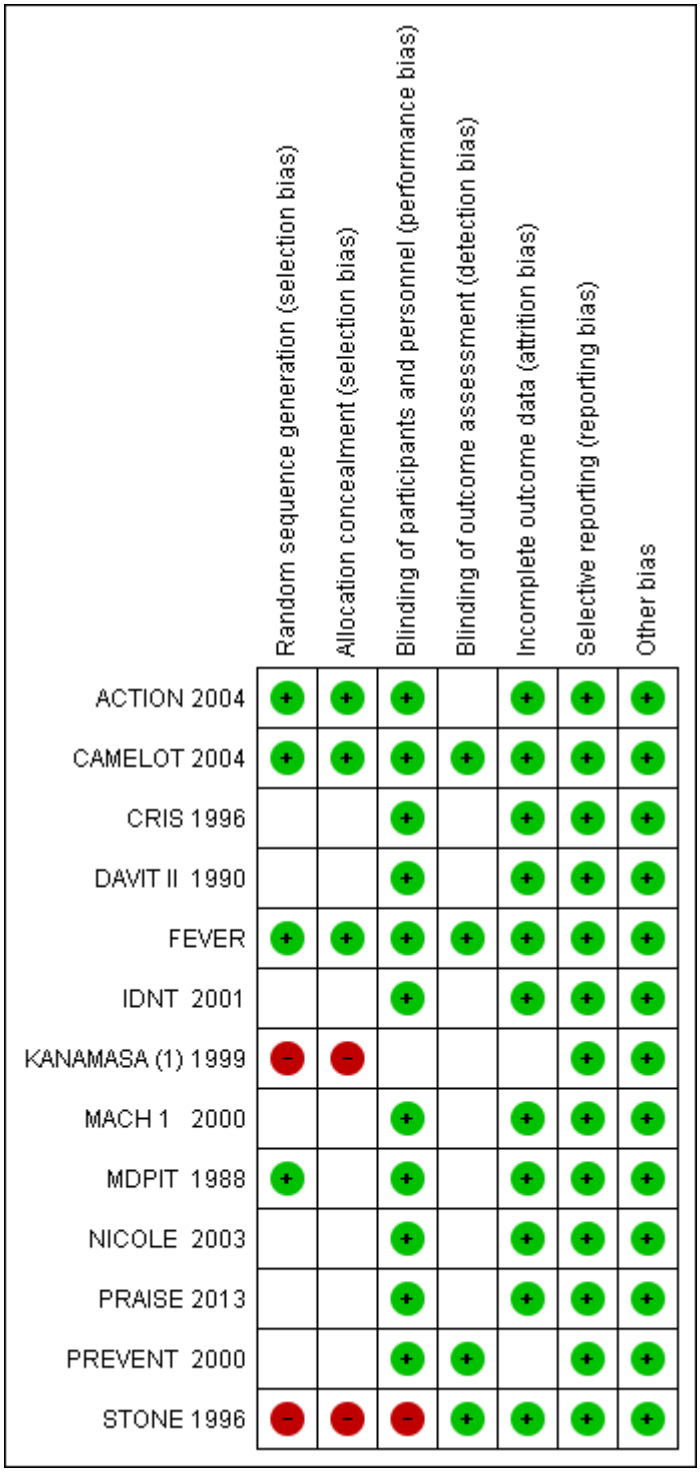
(50) **Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH et al.** Effects of calcium-channel Blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. NEngl J Med 1999 ; 340 (9) : 677-84

(51) **Trewby PN, Reddy AV, Trewby CS, et al.** Are preventive drugs preventive enough? A study of patients' expectation of benefit from preventive drugs. Clin Med JRCPL 2002; 2 : 527–33

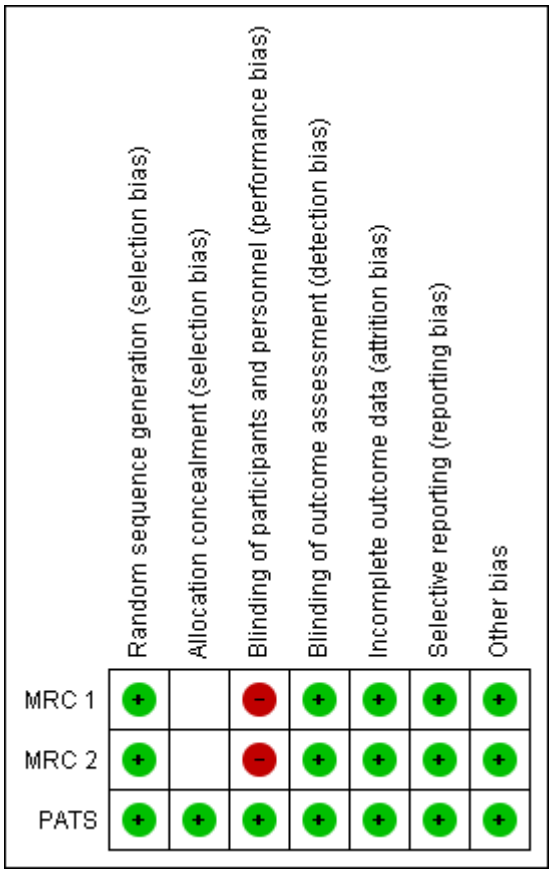
(52) **Mas Dalmau et al.** BMC Family Practice (2017) 18:3

Annexes :

Risque de biais :



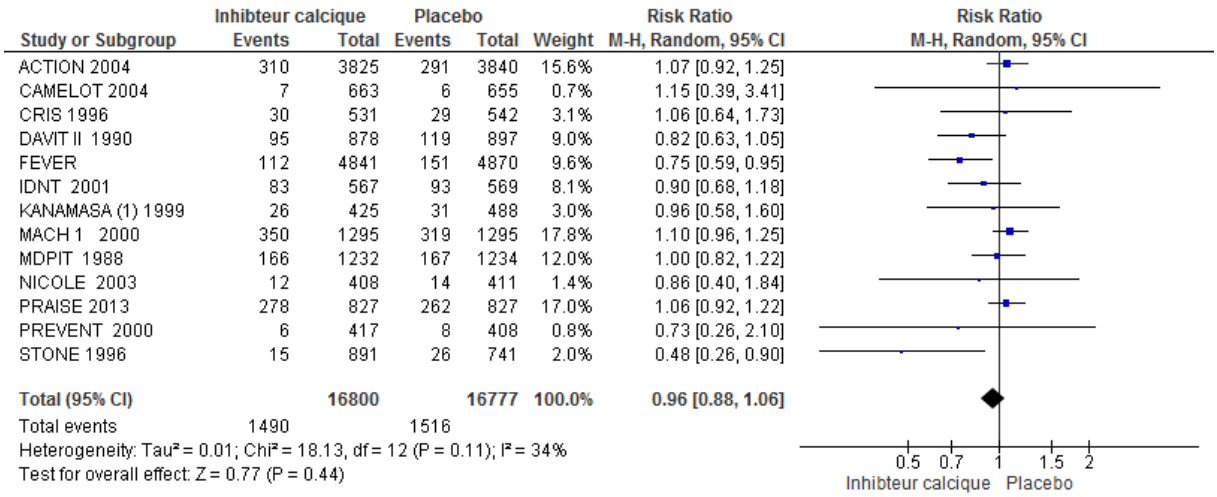
Risques de biais pour les études sur les inhibiteurs calciques



Risques de biais pour les études sur les diurétiques thiazidiques

Forest plot

1. Mortalité totale par classe puis par principe actif pour les inhibiteurs calciques :

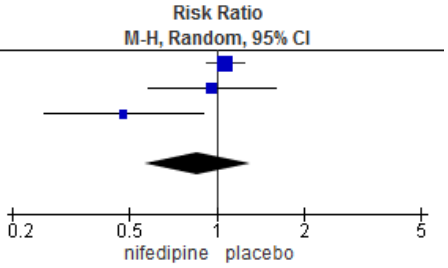


Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Inhibteur calcique Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	310	3825	291	3840	15.6%	1.07 [0.92, 1.25]
CAMELOT 2004	7	663	6	655	0.7%	1.15 [0.39, 3.41]
CRIS 1996	30	531	29	542	3.1%	1.06 [0.64, 1.73]
DAVIT II 1990	95	878	119	897	9.0%	0.82 [0.63, 1.05]
FEVER	112	4841	151	4870	9.6%	0.75 [0.59, 0.95]
IDNT 2001	83	567	93	569	8.1%	0.90 [0.68, 1.18]
KANAMASA (1) 1999	26	425	31	488	3.0%	0.96 [0.58, 1.60]
MACH 1 2000	350	1295	319	1295	17.8%	1.10 [0.96, 1.25]
MDPIT 1988	166	1232	167	1234	12.0%	1.00 [0.82, 1.22]
NICOLE 2003	12	408	14	411	1.4%	0.86 [0.40, 1.84]
PRAISE 2013	278	827	262	827	17.0%	1.06 [0.92, 1.22]
PREVENT 2000	6	417	8	408	0.8%	0.73 [0.26, 2.10]
STONE 1996	15	891	26	741	2.0%	0.48 [0.26, 0.90]
Total (95% CI)		**16800**		**16777**	**100.0%**	**0.96 [0.88, 1.06]**
Total events	1490		1516			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 18.13, df = 12 (P = 0.11); I² = 34%
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)

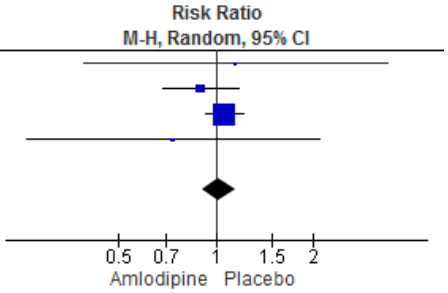
Study or Subgroup	nifedipine Events	nifedipine Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	310	3825	291	3840	47.5%	1.07 [0.92, 1.25]
KANAMASA (1) 1999	26	425	31	488	29.0%	0.96 [0.58, 1.60]
STONE 1996	15	891	26	741	23.5%	0.48 [0.26, 0.90]
Total (95% CI)		**5141**		**5069**	**100.0%**	**0.86 [0.57, 1.30]**
Total events	351		348			

Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 5.96, df = 2 (P = 0.05); I² = 66%
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)



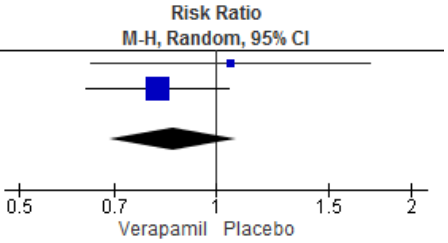
Study or Subgroup	Amlodipine Events	Amlodipine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	7	663	6	655	1.3%	1.15 [0.39, 3.41]
IDNT 2001	83	567	93	569	20.0%	0.90 [0.68, 1.18]
PRAISE 2013	278	827	262	827	77.4%	1.06 [0.92, 1.22]
PREVENT 2000	6	417	8	408	1.3%	0.73 [0.26, 2.10]
Total (95% CI)		**2474**		**2459**	**100.0%**	**1.02 [0.90, 1.15]**
Total events	374		369			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.63, df = 3 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)



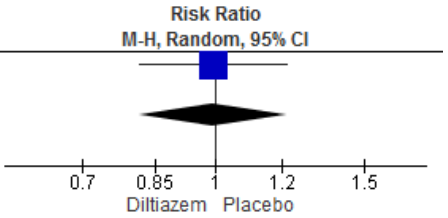
Study or Subgroup	Verapamil Events	Verapamil Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CRIS 1996	30	531	29	542	20.6%	1.06 [0.64, 1.73]
DAVIT II 1990	95	878	119	897	79.4%	0.82 [0.63, 1.05]
Total (95% CI)		**1409**		**1439**	**100.0%**	**0.86 [0.69, 1.08]**
Total events	125		148			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.83, df = 1 (P = 0.36); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)



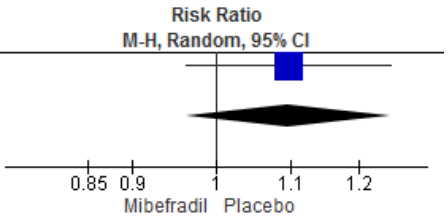
Study or Subgroup	Diltiazem Events	Diltiazem Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MDPIT 1988	166	1232	167	1234	100.0%	1.00 [0.82, 1.22]
Total (95% CI)		**1232**		**1234**	**100.0%**	**1.00 [0.82, 1.22]**
Total events	166		167			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)



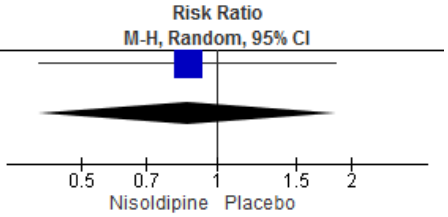
Study or Subgroup	Mibefradil Events	Mibefradil Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MACH 1 2000	350	1295	319	1295	100.0%	1.10 [0.96, 1.25]
Total (95% CI)		**1295**		**1295**	**100.0%**	**1.10 [0.96, 1.25]**
Total events	350		319			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.16)



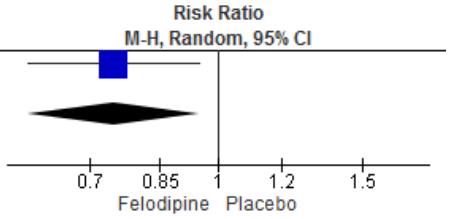
Study or Subgroup	Nisoldipine Events	Nisoldipine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
NICOLE 2003	12	408	14	411	100.0%	0.86 [0.40, 1.84]
Total (95% CI)		**408**		**411**	**100.0%**	**0.86 [0.40, 1.84]**
Total events	12		14			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.70)



Study or Subgroup	Felodipine Events	Felodipine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	112	4841	151	4870	100.0%	0.75 [0.59, 0.95]
Total (95% CI)		**4841**		**4870**	**100.0%**	**0.75 [0.59, 0.95]**
Total events	112		151			

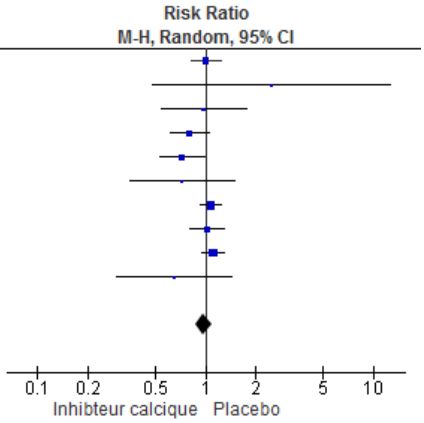
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.38 (P = 0.02)



2. Mortalité cardio-vasculaire par classe puis par principe actif pour les inhibiteurs calciques :

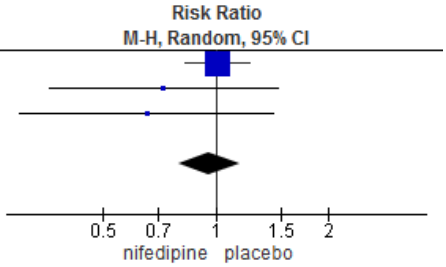
Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Inhibteur calcique Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	178	3825	177	3840	15.8%	1.01 [0.82, 1.24]
CAMELOT 2004	5	663	2	655	0.4%	2.47 [0.48, 12.68]
CRIS 1996	21	531	22	542	3.0%	0.97 [0.54, 1.75]
DAVIT II 1990	84	878	107	897	11.0%	0.80 [0.61, 1.05]
FEVER	73	4841	101	4870	9.5%	0.73 [0.54, 0.98]
KANAMASA (1) 1999	12	425	19	488	2.1%	0.73 [0.36, 1.48]
MACH 1 2000	311	1295	288	1295	22.6%	1.08 [0.94, 1.24]
MDPIT 1988	127	1232	124	1234	13.3%	1.03 [0.81, 1.30]
PRAISE 2013	239	827	215	827	20.6%	1.11 [0.95, 1.30]
STONE 1996	11	891	14	741	1.8%	0.65 [0.30, 1.43]
Total (95% CI)		**15408**		**15389**	**100.0%**	**0.98 [0.88, 1.09]**
Total events	1061		1069			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 13.03, df = 9 (P = 0.16); I² = 31%
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)



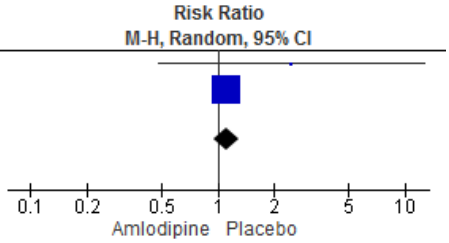
Study or Subgroup	nifedipine Events	nifedipine Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	178	3825	177	3840	87.0%	1.01 [0.82, 1.24]
KANAMASA (1) 1999	12	425	19	488	7.1%	0.73 [0.36, 1.48]
STONE 1996	11	891	14	741	5.9%	0.65 [0.30, 1.43]
Total (95% CI)		**5141**		**5069**	**100.0%**	**0.96 [0.80, 1.16]**
Total events	201		210			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.76, df = 2 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.41 (P = 0.68)



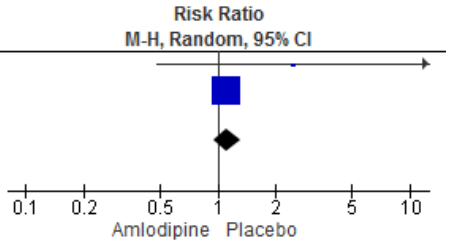
Study or Subgroup	Amlodipine Events	Amlodipine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	5	663	2	655	0.9%	2.47 [0.48, 12.68]
PRAISE 2013	239	827	215	827	99.1%	1.11 [0.95, 1.30]
Total (95% CI)		**1490**		**1482**	**100.0%**	**1.12 [0.96, 1.31]**
Total events	244		217			

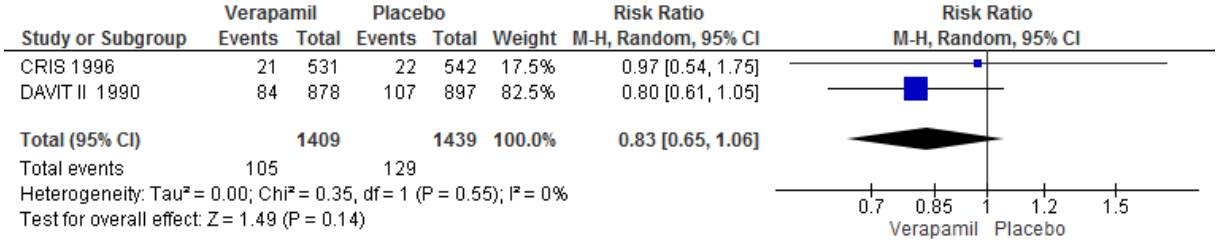
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.91, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)

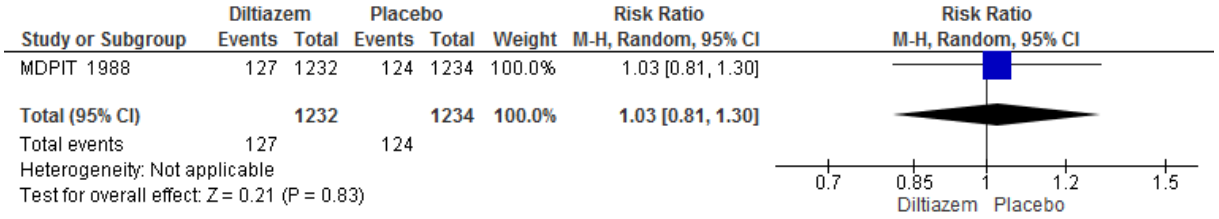


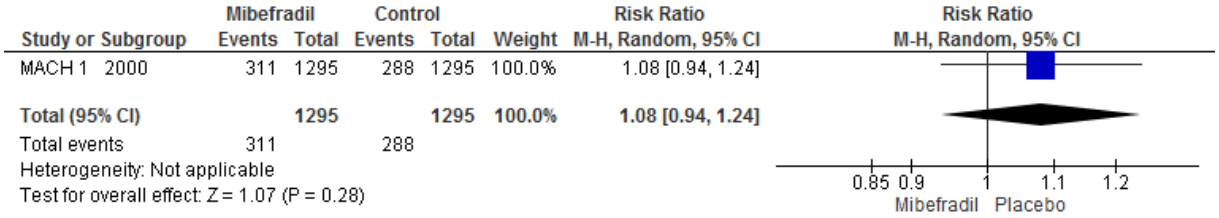
Study or Subgroup	Amlodipine Events	Amlodipine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	5	663	2	655	0.9%	2.47 [0.48, 12.68]
PRAISE 2013	239	827	215	827	99.1%	1.11 [0.95, 1.30]
Total (95% CI)		**1490**		**1482**	**100.0%**	**1.12 [0.96, 1.31]**
Total events	244		217			

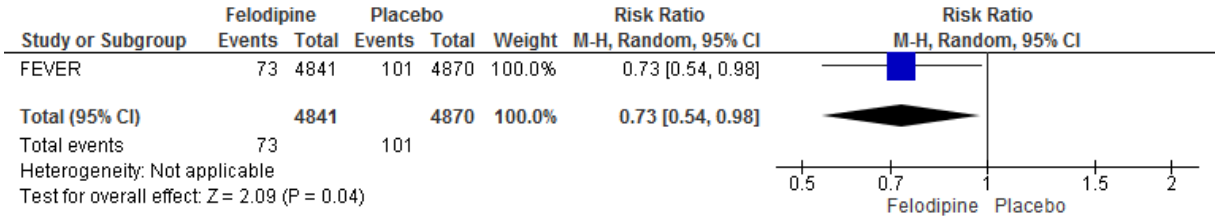
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.91, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)



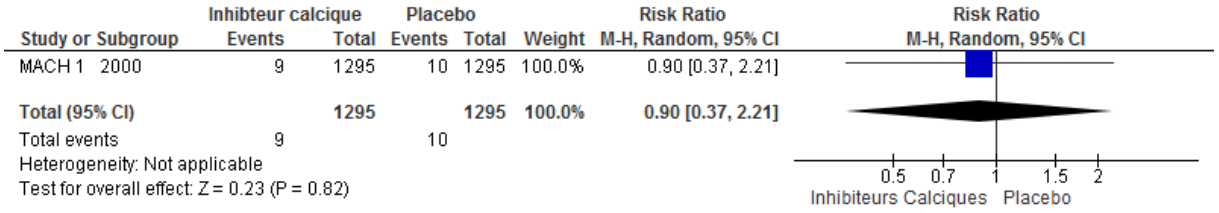




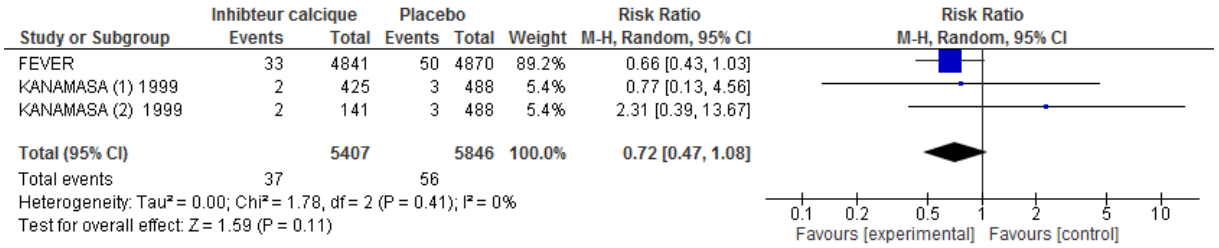




3. Mortalité par IDM (1 seul principe actif étudié) :

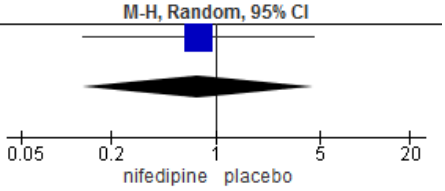


4. Mortalité par AVC par classe puis par principe actif :



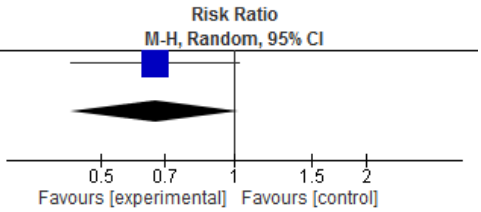
Study or Subgroup	nifedipine Events	nifedipine Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
KANAMASA (1) 1999	2	425	3	488	100.0%	0.77 [0.13, 4.56]
Total (95% CI)		**425**		**488**	**100.0%**	**0.77 [0.13, 4.56]**
Total events	2		3			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)



Study or Subgroup	Felodipine Events	Felodipine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	33	4841	50	4870	100.0%	0.66 [0.43, 1.03]
Total (95% CI)		**4841**		**4870**	**100.0%**	**0.66 [0.43, 1.03]**
Total events	33		50			

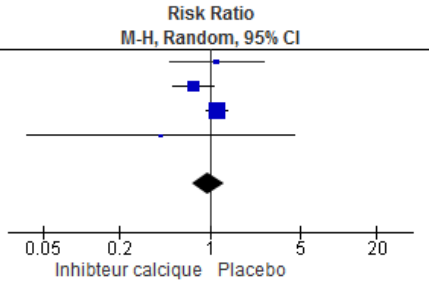
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)



5. Mort subite :

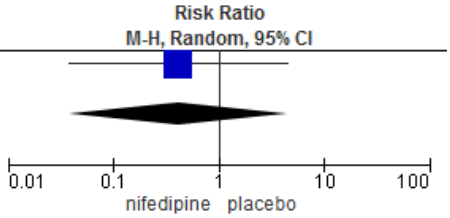
Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Inhibteur calcique Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CRIS 1996	11	531	10	542	9.3%	1.12 [0.48, 2.62]
DAVIT II 1990	46	878	63	897	32.6%	0.75 [0.52, 1.08]
MACH 1 2000	196	1295	174	1295	56.8%	1.13 [0.93, 1.36]
STONE 1996	1	891	2	741	1.3%	0.42 [0.04, 4.58]
Total (95% CI)		**3595**		**3475**	**100.0%**	**0.97 [0.74, 1.28]**
Total events	254		249			

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 4.40, df = 3 (P = 0.22); I² = 32%
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)



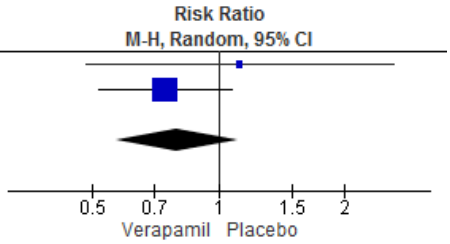
Study or Subgroup	nifedipine Events	nifedipine Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
STONE 1996	1	891	2	741	100.0%	0.42 [0.04, 4.58]
Total (95% CI)		**891**		**741**	**100.0%**	**0.42 [0.04, 4.58]**
Total events	1		2			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)



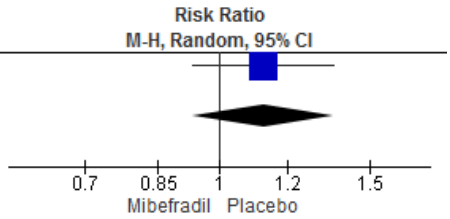
Study or Subgroup	Verapamil Events	Verapamil Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CRIS 1996	11	531	10	542	15.9%	1.12 [0.48, 2.62]
DAVIT II 1990	46	878	63	897	84.1%	0.75 [0.52, 1.08]
Total (95% CI)		**1409**		**1439**	**100.0%**	**0.80 [0.57, 1.12]**
Total events	57		73			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.75, df = 1 (P = 0.39); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)



Study or Subgroup	Mibefradil Events	Mibefradil Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MACH 1 2000	196	1295	174	1295	100.0%	1.13 [0.93, 1.36]
Total (95% CI)		**1295**		**1295**	**100.0%**	**1.13 [0.93, 1.36]**
Total events	196		174			

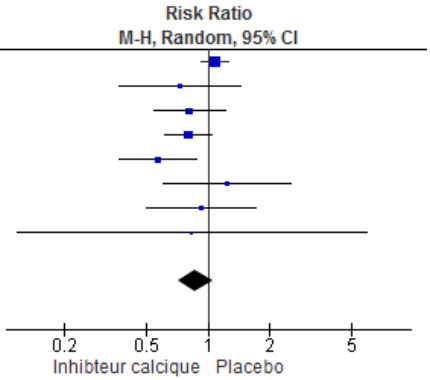
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)



6. Infarctus du myocarde totaux par classe puis par principe actif :

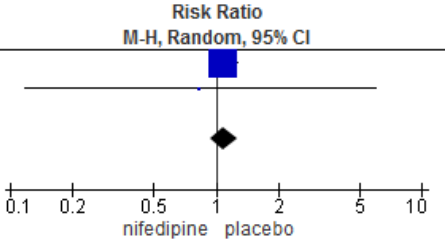
Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	320	3825	296	3840	31.0%	1.09 [0.93, 1.26]
CAMELOT 2004	14	663	19	655	6.4%	0.73 [0.37, 1.44]
CRIS 1996	39	531	49	542	14.0%	0.81 [0.54, 1.22]
DAVIT II 1990	84	878	107	897	21.6%	0.80 [0.61, 1.05]
IDNT 2001	29	567	51	569	12.5%	0.57 [0.37, 0.89]
NICOLE 2003	16	408	13	411	5.9%	1.24 [0.60, 2.54]
PREVENT 2000	19	417	20	408	7.6%	0.93 [0.50, 1.72]
STONE 1996	2	891	2	741	0.9%	0.83 [0.12, 5.89]
Total (95% CI)		**8180**		**8063**	**100.0%**	**0.87 [0.72, 1.05]**
Total events	523		557			

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 11.32, df = 7 (P = 0.13); I² = 38%
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)



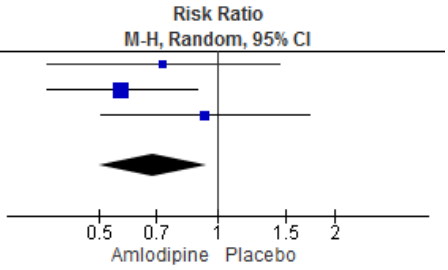
Study or Subgroup	nifedipine Events	Total	placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	320	3825	296	3840	99.4%	1.09 [0.93, 1.26]
STONE 1996	2	891	2	741	0.6%	0.83 [0.12, 5.89]
Total (95% CI)		**4716**		**4581**	**100.0%**	**1.08 [0.93, 1.26]**
Total events	322		298			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)



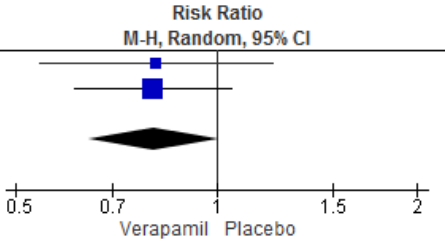
Study or Subgroup	Amlodipine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	14	663	19	655	21.6%	0.73 [0.37, 1.44]
IDNT 2001	29	567	51	569	51.7%	0.57 [0.37, 0.89]
PREVENT 2000	19	417	20	408	26.7%	0.93 [0.50, 1.72]
Total (95% CI)		**1647**		**1632**	**100.0%**	**0.69 [0.50, 0.94]**
Total events	62		90			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.64, df = 2 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.34 (P = 0.02)



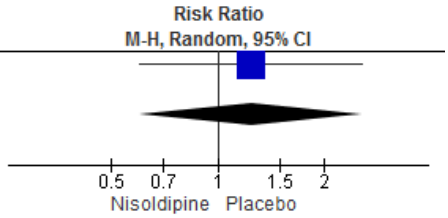
Study or Subgroup	Verapamil Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CRIS 1996	39	531	49	542	31.0%	0.81 [0.54, 1.22]
DAVIT II 1990	84	878	107	897	69.0%	0.80 [0.61, 1.05]
Total (95% CI)		**1409**		**1439**	**100.0%**	**0.81 [0.64, 1.01]**
Total events	123		156			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)



Study or Subgroup	Nisoldipine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
NICOLE 2003	16	408	13	411	100.0%	1.24 [0.60, 2.54]
Total (95% CI)		**408**		**411**	**100.0%**	**1.24 [0.60, 2.54]**
Total events	16		13			

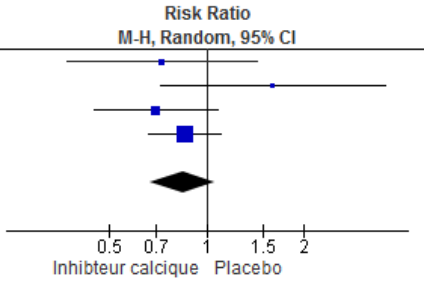
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)



7. Infarctus du myocarde non fatal :

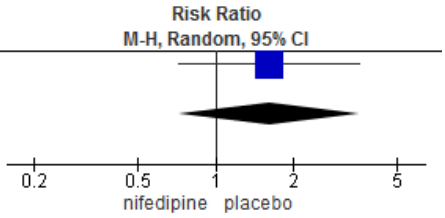
Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	14	663	19	655	11.1%	0.73 [0.37, 1.44]
KANAMASA (1) 1999	14	425	10	488	8.2%	1.61 [0.72, 3.58]
MACH 1 2000	32	1295	46	1295	24.0%	0.70 [0.45, 1.09]
MDPIT 1988	99	1232	116	1234	56.8%	0.85 [0.66, 1.10]
Total (95% CI)		**3615**		**3672**	**100.0%**	**0.84 [0.67, 1.06]**
Total events	159		191			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.40, df = 3 (P = 0.33); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)



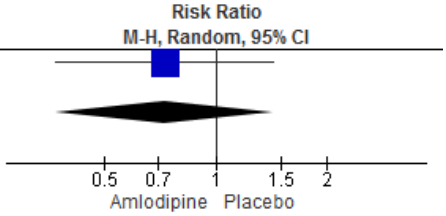
Study or Subgroup	nifedipine Events	Total	placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
KANAMASA (1) 1999	14	425	10	488	100.0%	1.61 [0.72, 3.58]
Total (95% CI)		**425**		**488**	**100.0%**	**1.61 [0.72, 3.58]**
Total events	14		10			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)



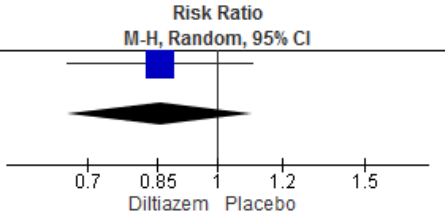
Study or Subgroup	Amlodipine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	14	663	19	655	100.0%	0.73 [0.37, 1.44]
Total (95% CI)		**663**		**655**	**100.0%**	**0.73 [0.37, 1.44]**
Total events	14		19			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.36)



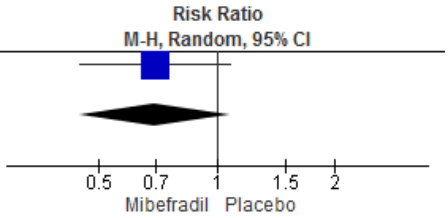
Study or Subgroup	Diltiazem Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MDPIT 1988	99	1232	116	1234	100.0%	0.85 [0.66, 1.10]
Total (95% CI)		**1232**		**1234**	**100.0%**	**0.85 [0.66, 1.10]**
Total events	99		116			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)

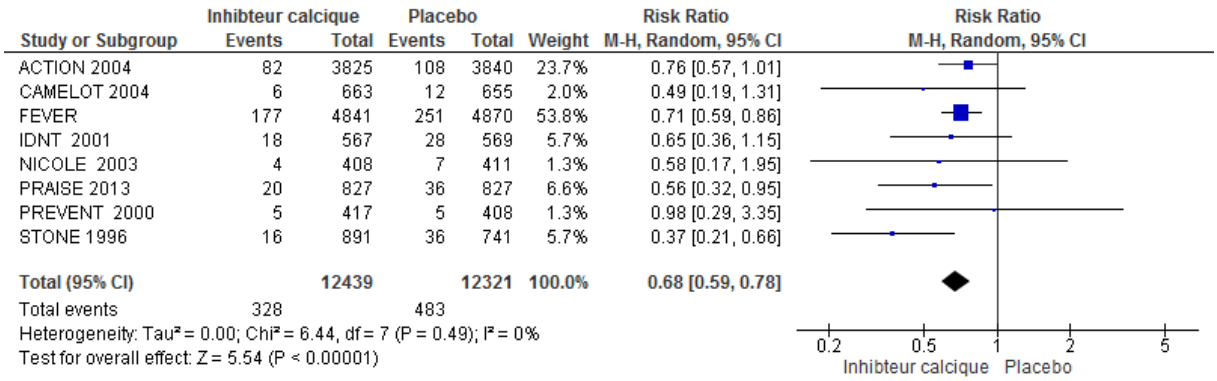


Study or Subgroup	Mibefradil Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MACH 1 2000	32	1295	46	1295	100.0%	0.70 [0.45, 1.09]
Total (95% CI)		**1295**		**1295**	**100.0%**	**0.70 [0.45, 1.09]**
Total events	32		46			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)

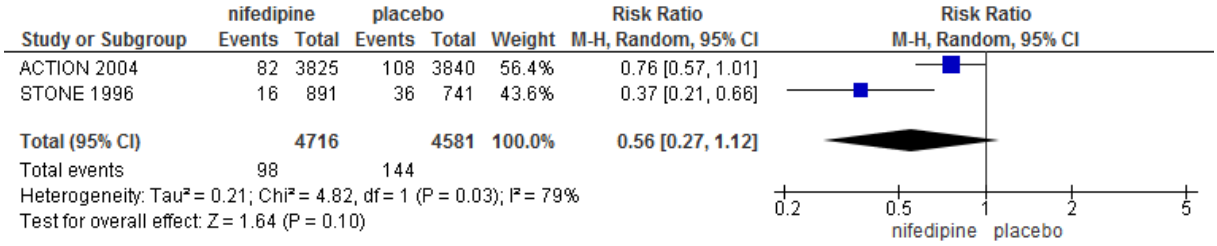


8. AVC fatals et non fatals par classe puis par principe actif :



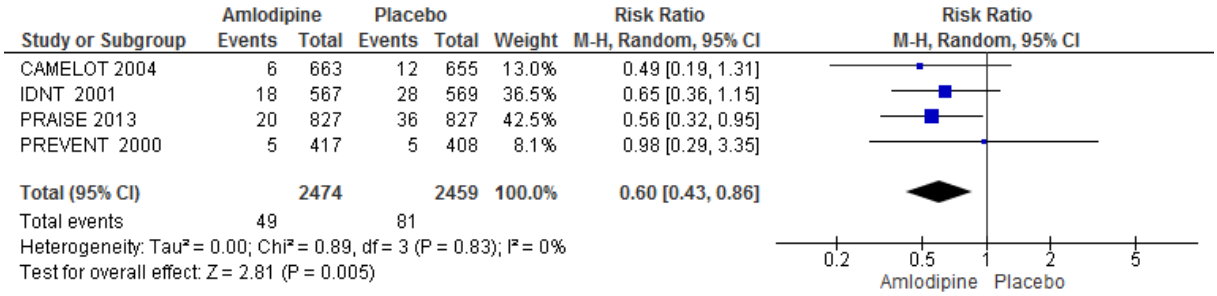
Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	82	3825	108	3840	23.7%	0.76 [0.57, 1.01]
CAMELOT 2004	6	663	12	655	2.0%	0.49 [0.19, 1.31]
FEVER	177	4841	251	4870	53.8%	0.71 [0.59, 0.86]
IDNT 2001	18	567	28	569	5.7%	0.65 [0.36, 1.15]
NICOLE 2003	4	408	7	411	1.3%	0.58 [0.17, 1.95]
PRAISE 2013	20	827	36	827	6.6%	0.56 [0.32, 0.95]
PREVENT 2000	5	417	5	408	1.3%	0.98 [0.29, 3.35]
STONE 1996	16	891	36	741	5.7%	0.37 [0.21, 0.66]
Total (95% CI)		**12439**		**12321**	**100.0%**	**0.68 [0.59, 0.78]**
Total events	328		483			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.44, df = 7 (P = 0.49); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.54 (P < 0.00001)



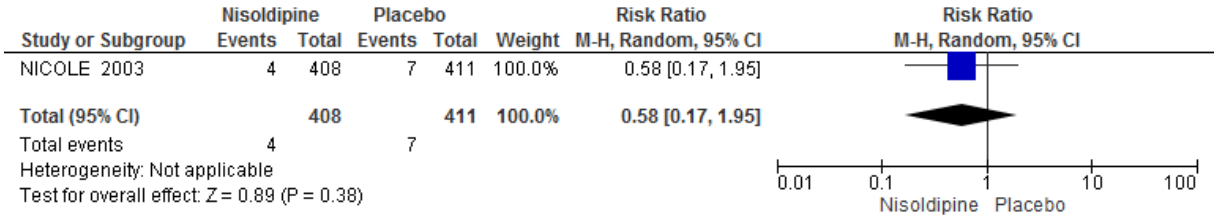
Study or Subgroup	nifedipine Events	Total	placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	82	3825	108	3840	56.4%	0.76 [0.57, 1.01]
STONE 1996	16	891	36	741	43.6%	0.37 [0.21, 0.66]
Total (95% CI)		**4716**		**4581**	**100.0%**	**0.56 [0.27, 1.12]**
Total events	98		144			

Heterogeneity: Tau² = 0.21; Chi² = 4.82, df = 1 (P = 0.03); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)



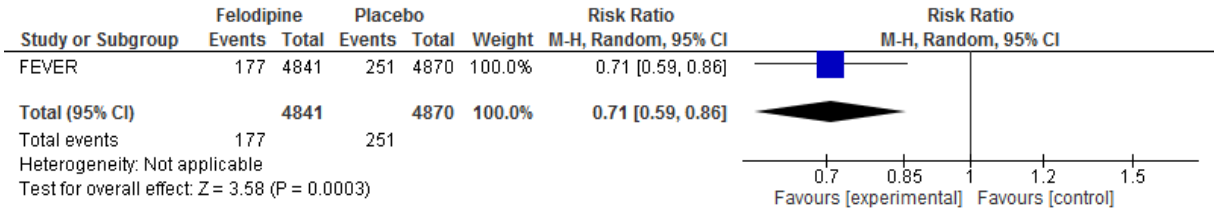
Study or Subgroup	Amlodipine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	6	663	12	655	13.0%	0.49 [0.19, 1.31]
IDNT 2001	18	567	28	569	36.5%	0.65 [0.36, 1.15]
PRAISE 2013	20	827	36	827	42.5%	0.56 [0.32, 0.95]
PREVENT 2000	5	417	5	408	8.1%	0.98 [0.29, 3.35]
Total (95% CI)		**2474**		**2459**	**100.0%**	**0.60 [0.43, 0.86]**
Total events	49		81			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.89, df = 3 (P = 0.83); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.81 (P = 0.005)



Study or Subgroup	Nisoldipine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
NICOLE 2003	4	408	7	411	100.0%	0.58 [0.17, 1.95]
Total (95% CI)		**408**		**411**	**100.0%**	**0.58 [0.17, 1.95]**
Total events	4		7			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.38)



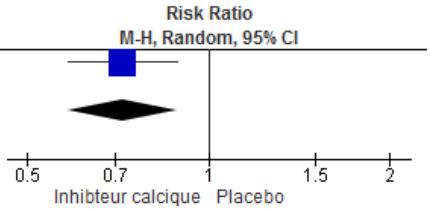
Study or Subgroup	Felodipine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	177	4841	251	4870	100.0%	0.71 [0.59, 0.86]
Total (95% CI)		**4841**		**4870**	**100.0%**	**0.71 [0.59, 0.86]**
Total events	177		251			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.58 (P = 0.0003)

9. AVC non fatals un seul principe actif étudié (felodipine) :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	144	4841	201	4870	100.0%	0.72 [0.58, 0.89]
Total (95% CI)		**4841**		**4870**	**100.0%**	**0.72 [0.58, 0.89]**
Total events	144		201			

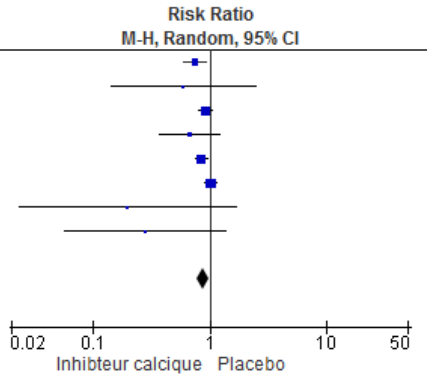
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)



10. Insuffisance cardiaque par classe puis par principe actif :

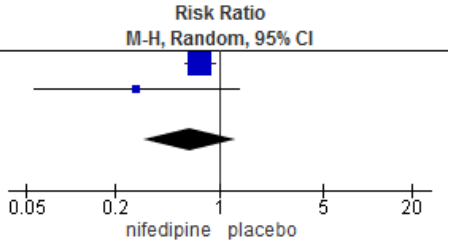
Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	117	3825	158	3840	15.7%	0.74 [0.59, 0.94]
CAMELOT 2004	3	663	5	655	0.7%	0.59 [0.14, 2.47]
DAVIT II 1990	291	878	323	897	26.1%	0.92 [0.81, 1.05]
FEVER	18	4841	27	4870	3.8%	0.67 [0.37, 1.22]
MACH 1 2000	311	1295	365	1295	25.9%	0.85 [0.75, 0.97]
PRAISE 2013	324	827	316	827	26.9%	1.03 [0.91, 1.16]
PREVENT 2000	1	417	5	408	0.3%	0.20 [0.02, 1.67]
STONE 1996	2	891	6	741	0.6%	0.28 [0.06, 1.37]
Total (95% CI)		**13637**		**13533**	**100.0%**	**0.87 [0.77, 0.99]**
Total events	1067		1205			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 13.31, df = 7 (P = 0.06); I² = 47%
Test for overall effect: Z = 2.15 (P = 0.03)



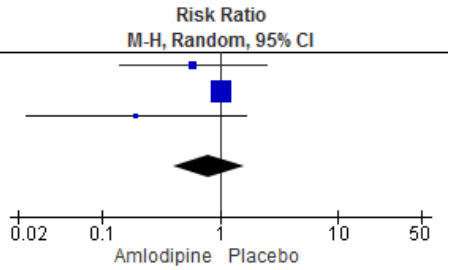
Study or Subgroup	nifedipine Events	Total	placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	117	3825	158	3840	83.4%	0.74 [0.59, 0.94]
STONE 1996	2	891	6	741	16.6%	0.28 [0.06, 1.37]
Total (95% CI)		**4716**		**4581**	**100.0%**	**0.63 [0.31, 1.30]**
Total events	119		164			

Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 1.44, df = 1 (P = 0.23); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)



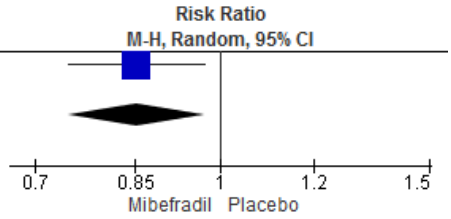
Study or Subgroup	Amlodipine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	3	663	5	655	17.5%	0.59 [0.14, 2.47]
PRAISE 2013	324	827	316	827	73.6%	1.03 [0.91, 1.16]
PREVENT 2000	1	417	5	408	8.9%	0.20 [0.02, 1.67]
Total (95% CI)		**1907**		**1890**	**100.0%**	**0.80 [0.41, 1.59]**
Total events	328		326			

Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 2.87, df = 2 (P = 0.24); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)



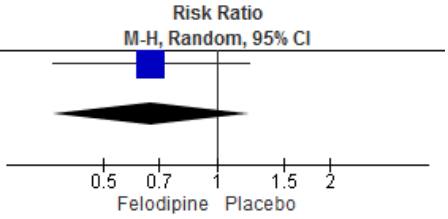
Study or Subgroup	Mibefradil Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MACH 1 2000	311	1295	365	1295	100.0%	0.85 [0.75, 0.97]
Total (95% CI)		**1295**		**1295**	**100.0%**	**0.85 [0.75, 0.97]**
Total events	311		365			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.41 (P = 0.02)



Study or Subgroup	Felodipine Events	Felodipine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	18	4841	27	4870	100.0%	0.67 [0.37, 1.22]
Total (95% CI)		**4841**		**4870**	**100.0%**	**0.67 [0.37, 1.22]**
Total events	18		27			

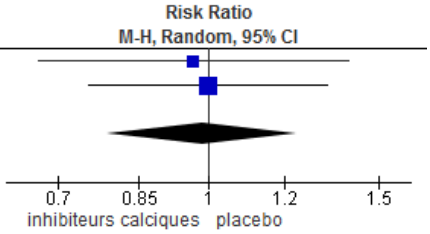
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)



11. Insuffisance cardiaque fatale par classe puis par principe actif :

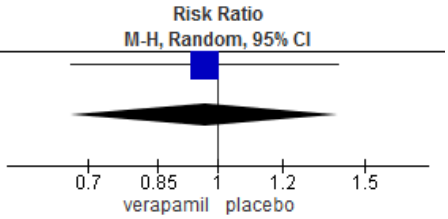
Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Inhibteur calcique Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DAVIT II 1990	52	878	55	897	37.6%	0.97 [0.67, 1.39]
MACH 1 2000	88	1295	88	1295	62.4%	1.00 [0.75, 1.33]
Total (95% CI)		**2173**		**2192**	**100.0%**	**0.99 [0.79, 1.24]**
Total events	140		143			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)



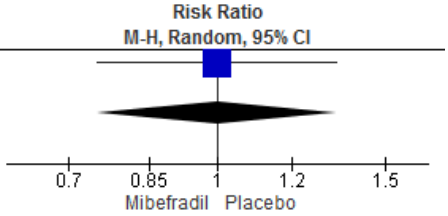
Study or Subgroup	Verapamil Events	Verapamil Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DAVIT II 1990	52	878	55	897	100.0%	0.97 [0.67, 1.39]
Total (95% CI)		**878**		**897**	**100.0%**	**0.97 [0.67, 1.39]**
Total events	52		55			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.18 (P = 0.85)



Study or Subgroup	Mibefradil Events	Mibefradil Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MACH 1 2000	88	1295	88	1295	100.0%	1.00 [0.75, 1.33]
Total (95% CI)		**1295**		**1295**	**100.0%**	**1.00 [0.75, 1.33]**
Total events	88		88			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)

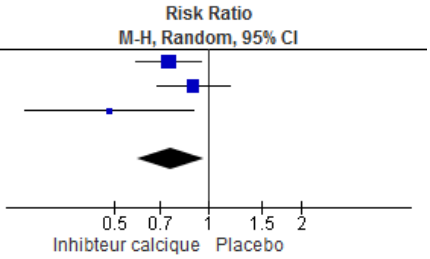


12. Groupes traités par Ica avec une TA élevée :

Mortalité totale :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Inhibteur calcique Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	112	4841	151	4870	45.9%	0.75 [0.59, 0.95]
IDNT 2001	83	567	93	569	41.0%	0.90 [0.68, 1.18]
STONE 1996	15	891	26	741	13.1%	0.48 [0.26, 0.90]
Total (95% CI)		**6299**		**6180**	**100.0%**	**0.76 [0.59, 0.97]**
Total events	210		270			

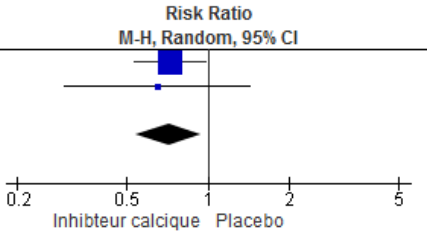
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 3.43, df = 2 (P = 0.18); I² = 42%
Test for overall effect: Z = 2.17 (P = 0.03)



Mortalité cardio-vasculaire :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	73	4841	101	4870	87.3%	0.73 [0.54, 0.98]
STONE 1996	11	891	14	741	12.7%	0.65 [0.30, 1.43]
Total (95% CI)		**5732**		**5611**	**100.0%**	**0.72 [0.54, 0.95]**
Total events	84		115			

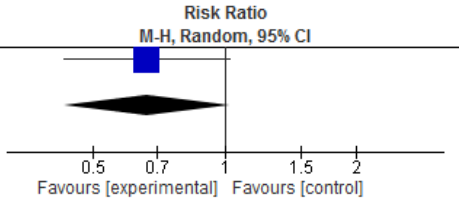
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.06, df = 1 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)



Mortalité par AVC :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	33	4841	50	4870	100.0%	0.66 [0.43, 1.03]
Total (95% CI)		**4841**		**4870**	**100.0%**	**0.66 [0.43, 1.03]**
Total events	33		50			

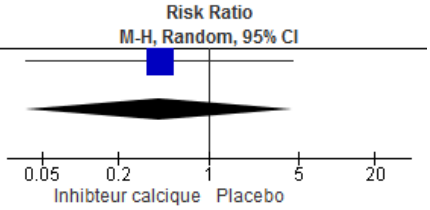
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)



Mort subite :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
STONE 1996	1	891	2	741	100.0%	0.42 [0.04, 4.58]
Total (95% CI)		**891**		**741**	**100.0%**	**0.42 [0.04, 4.58]**
Total events	1		2			

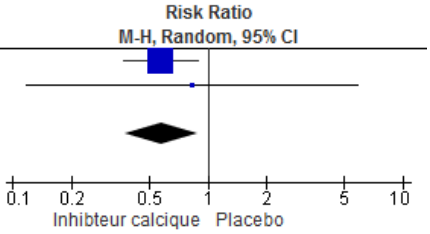
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)



IDM totaux :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
IDNT 2001	29	567	51	569	95.2%	0.57 [0.37, 0.89]
STONE 1996	2	891	2	741	4.8%	0.83 [0.12, 5.89]
Total (95% CI)		**1458**		**1310**	**100.0%**	**0.58 [0.38, 0.89]**
Total events	31		53			

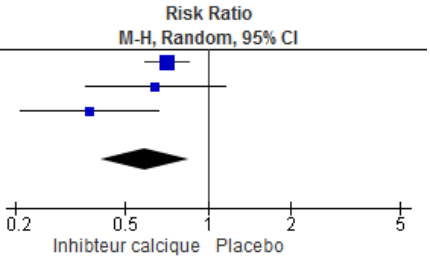
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.14, df = 1 (P = 0.71); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.47 (P = 0.01)



AVC totaux :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	177	4841	251	4870	51.5%	0.71 [0.59, 0.86]
IDNT 2001	18	567	28	569	24.2%	0.65 [0.36, 1.15]
STONE 1996	16	891	36	741	24.2%	0.37 [0.21, 0.66]
Total (95% CI)		**6299**		**6180**	**100.0%**	**0.59 [0.41, 0.86]**
Total events	211		315			

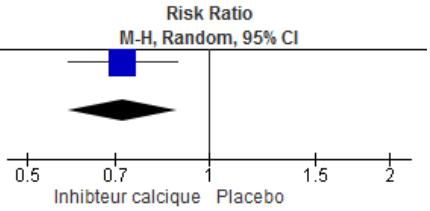
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 4.39, df = 2 (P = 0.11); I² = 54%
Test for overall effect: Z = 2.77 (P = 0.006)



AVC non fatals :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	144	4841	201	4870	100.0%	0.72 [0.58, 0.89]
Total (95% CI)		**4841**		**4870**	**100.0%**	**0.72 [0.58, 0.89]**
Total events	144		201			

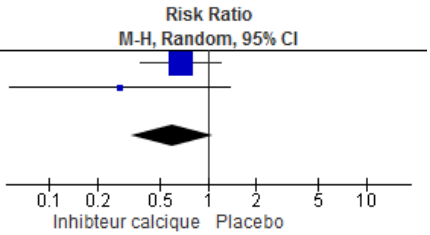
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)



Insuffisance cardiaque :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
FEVER	18	4841	27	4870	86.6%	0.67 [0.37, 1.22]
STONE 1996	2	891	6	741	13.4%	0.28 [0.06, 1.37]
Total (95% CI)		**5732**		**5611**	**100.0%**	**0.60 [0.33, 1.08]**
Total events	20		33			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 1.03, df = 1 (P = 0.31); I² = 3%
Test for overall effect: Z = 1.72 (P = 0.09)

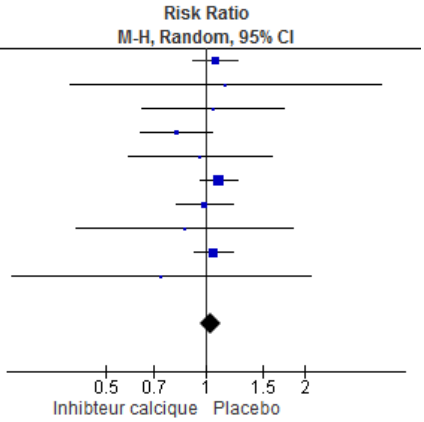


13. Groupes traités par Ica avec une TA normale :

Mortalité totale :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	310	3825	291	3840	20.7%	1.07 [0.92, 1.25]
CAMELOT 2004	7	663	6	655	0.4%	1.15 [0.39, 3.41]
CRIS 1996	30	531	29	542	2.0%	1.06 [0.64, 1.73]
DAVIT II 1990	95	878	119	897	7.6%	0.82 [0.63, 1.05]
KANAMASA (1) 1999	26	425	31	488	1.9%	0.96 [0.58, 1.60]
MACH 1 2000	350	1295	319	1295	28.5%	1.10 [0.96, 1.25]
MDPIT 1988	166	1232	167	1234	12.2%	1.00 [0.82, 1.22]
NICOLE 2003	12	408	14	411	0.8%	0.86 [0.40, 1.84]
PRAISE 2013	278	827	262	827	25.4%	1.06 [0.92, 1.22]
PREVENT 2000	6	417	8	408	0.4%	0.73 [0.26, 2.10]
Total (95% CI)		**10501**		**10597**	**100.0%**	**1.04 [0.97, 1.11]**
Total events	1280		1246			

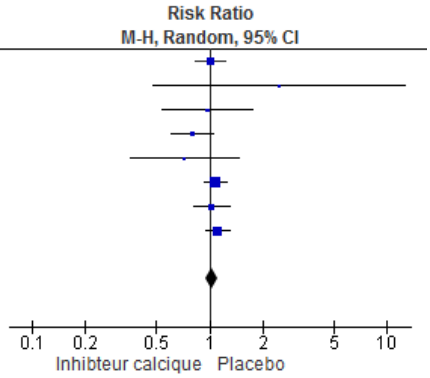
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.37, df = 9 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)



Mortalité cardio-vasculaire :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	178	3825	177	3840	15.9%	1.01 [0.82, 1.24]
CAMELOT 2004	5	663	2	655	0.2%	2.47 [0.48, 12.68]
CRIS 1996	21	531	22	542	1.9%	0.97 [0.54, 1.75]
DAVIT II 1990	84	878	107	897	9.0%	0.80 [0.61, 1.05]
KANAMASA (1) 1999	12	425	19	488	1.3%	0.73 [0.36, 1.48]
MACH 1 2000	311	1295	288	1295	33.2%	1.08 [0.94, 1.24]
MDPIT 1988	127	1232	124	1234	11.9%	1.03 [0.81, 1.30]
PRAISE 2013	239	827	215	827	26.6%	1.11 [0.95, 1.30]
Total (95% CI)		**9676**		**9778**	**100.0%**	**1.04 [0.96, 1.12]**
Total events	977		954			

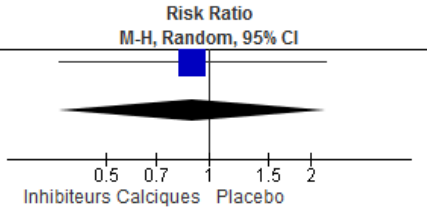
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.74, df = 7 (P = 0.46); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)



Mortalité par IDM :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MACH 1 2000	9	1295	10	1295	100.0%	0.90 [0.37, 2.21]
Total (95% CI)		**1295**		**1295**	**100.0%**	**0.90 [0.37, 2.21]**
Total events	9		10			

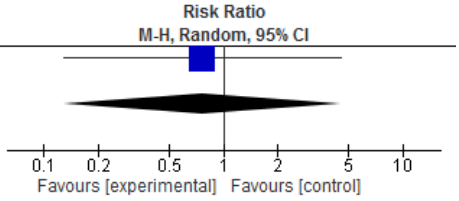
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)



Mortalité par AVC :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
KANAMASA (1) 1999	2	425	3	488	100.0%	0.77 [0.13, 4.56]
Total (95% CI)		**425**		**488**	**100.0%**	**0.77 [0.13, 4.56]**
Total events	2		3			

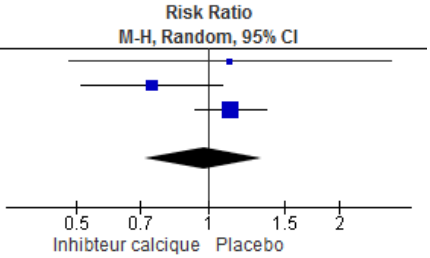
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)



Mort subite :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CRIS 1996	11	531	10	542	10.8%	1.12 [0.48, 2.62]
DAVIT II 1990	46	878	63	897	34.4%	0.75 [0.52, 1.08]
MACH 1 2000	196	1295	174	1295	54.8%	1.13 [0.93, 1.36]
Total (95% CI)		**2704**		**2734**	**100.0%**	**0.98 [0.72, 1.32]**
Total events	253		247			

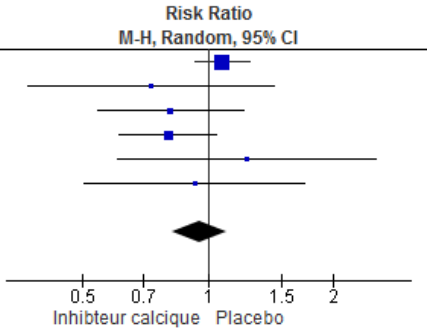
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 3.84, df = 2 (P = 0.15); I² = 48%
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)



IDM totaux :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	320	3825	296	3840	50.0%	1.09 [0.93, 1.26]
CAMELOT 2004	14	663	19	655	4.6%	0.73 [0.37, 1.44]
CRIS 1996	39	531	49	542	12.1%	0.81 [0.54, 1.22]
DAVIT II 1990	84	878	107	897	23.6%	0.80 [0.61, 1.05]
NICOLE 2003	16	408	13	411	4.1%	1.24 [0.60, 2.54]
PREVENT 2000	19	417	20	408	5.6%	0.93 [0.50, 1.72]
Total (95% CI)		**6722**		**6753**	**100.0%**	**0.96 [0.82, 1.11]**
Total events	492		504			

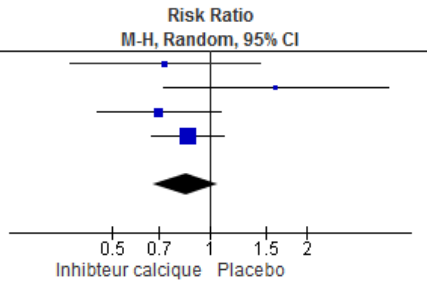
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.85, df = 5 (P = 0.32); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)



IDM non mortels :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	14	663	19	655	11.1%	0.73 [0.37, 1.44]
KANAMASA (1) 1999	14	425	10	488	8.2%	1.61 [0.72, 3.58]
MACH 1 2000	32	1295	46	1295	24.0%	0.70 [0.45, 1.09]
MDPIT 1988	99	1232	116	1234	56.8%	0.85 [0.66, 1.10]
Total (95% CI)		**3615**		**3672**	**100.0%**	**0.84 [0.67, 1.06]**
Total events	159		191			

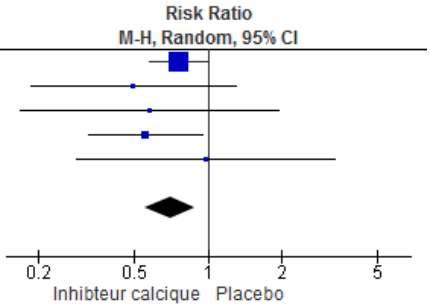
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.40, df = 3 (P = 0.33); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)



AVC totaux :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	82	3825	108	3840	68.1%	0.76 [0.57, 1.01]
CAMELOT 2004	6	663	12	655	5.8%	0.49 [0.19, 1.31]
NICOLE 2003	4	408	7	411	3.7%	0.58 [0.17, 1.95]
PRAISE 2013	20	827	36	827	18.9%	0.56 [0.32, 0.95]
PREVENT 2000	5	417	5	408	3.6%	0.98 [0.29, 3.35]
Total (95% CI)		**6140**		**6141**	**100.0%**	**0.70 [0.55, 0.88]**
Total events	117		168			

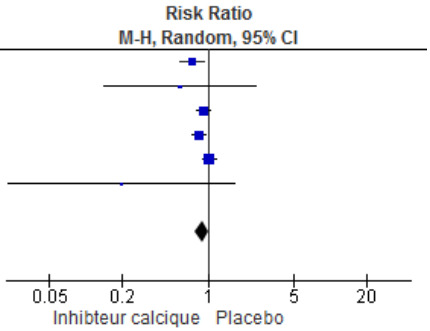
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.93, df = 4 (P = 0.75); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)



Insuffisance cardiaque :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	117	3825	158	3840	15.6%	0.74 [0.59, 0.94]
CAMELOT 2004	3	663	5	655	0.7%	0.59 [0.14, 2.47]
DAVIT II 1990	291	878	323	897	27.6%	0.92 [0.81, 1.05]
MACH 1 2000	311	1295	365	1295	27.3%	0.85 [0.75, 0.97]
PRAISE 2013	324	827	316	827	28.5%	1.03 [0.91, 1.16]
PREVENT 2000	1	417	5	408	0.3%	0.20 [0.02, 1.67]
Total (95% CI)		**7905**		**7922**	**100.0%**	**0.89 [0.79, 1.00]**
Total events	1047		1172			

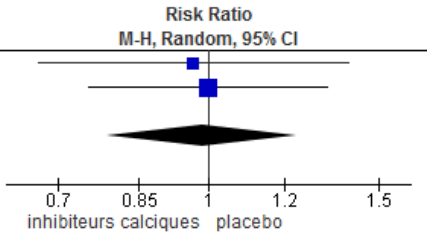
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 10.08, df = 5 (P = 0.07); I² = 50%
Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)



Insuffisance cardiaque fatale :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DAVIT II 1990	52	878	55	897	37.6%	0.97 [0.67, 1.39]
MACH 1 2000	88	1295	88	1295	62.4%	1.00 [0.75, 1.33]
Total (95% CI)		**2173**		**2192**	**100.0%**	**0.99 [0.79, 1.24]**
Total events	140		143			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)

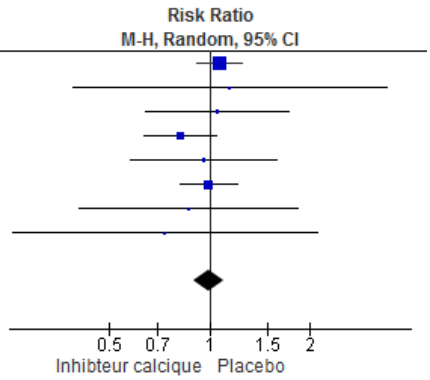


14. Groupes traités par Ica comme antiangoreux :

Mortalité totale :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	310	3825	291	3840	44.8%	1.07 [0.92, 1.25]
CAMELOT 2004	7	663	6	655	0.9%	1.15 [0.39, 3.41]
CRIS 1996	30	531	29	542	4.3%	1.06 [0.64, 1.73]
DAVIT II 1990	95	878	119	897	16.5%	0.82 [0.63, 1.05]
KANAMASA (1) 1999	26	425	31	488	4.2%	0.96 [0.58, 1.60]
MDPIT 1988	166	1232	167	1234	26.5%	1.00 [0.82, 1.22]
NICOLE 2003	12	408	14	411	1.8%	0.86 [0.40, 1.84]
PREVENT 2000	6	417	8	408	1.0%	0.73 [0.26, 2.10]
Total (95% CI)		**8379**		**8475**	**100.0%**	**0.99 [0.89, 1.10]**
Total events	652		665			

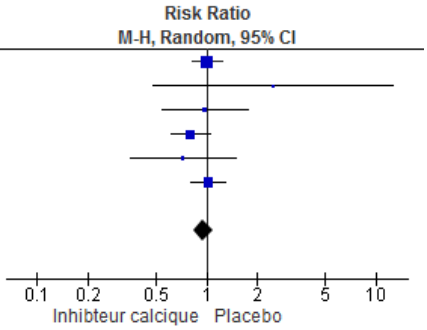
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.81, df = 7 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)



Mortalité cardio-vasculaire :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	178	3825	177	3840	39.5%	1.01 [0.82, 1.24]
CAMELOT 2004	5	663	2	655	0.6%	2.47 [0.48, 12.68]
CRIS 1996	21	531	22	542	4.7%	0.97 [0.54, 1.75]
DAVIT II 1990	84	878	107	897	22.3%	0.80 [0.61, 1.05]
KANAMASA (1) 1999	12	425	19	488	3.2%	0.73 [0.36, 1.48]
MDPIT 1988	127	1232	124	1234	29.6%	1.03 [0.81, 1.30]
Total (95% CI)		**7554**		**7656**	**100.0%**	**0.96 [0.84, 1.09]**
Total events	427		451			

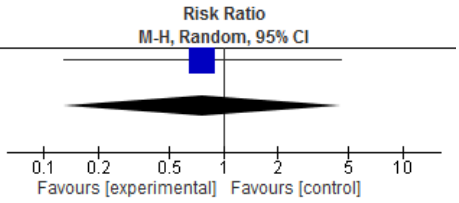
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.13, df = 5 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)



Mortalité par AVC :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
KANAMASA (1) 1999	2	425	3	488	100.0%	0.77 [0.13, 4.56]
Total (95% CI)		**425**		**488**	**100.0%**	**0.77 [0.13, 4.56]**
Total events	2		3			

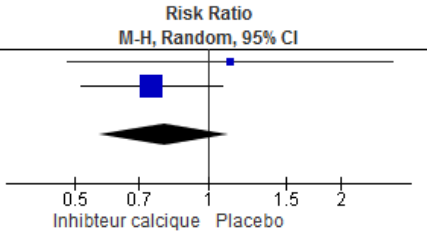
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)



Mort subite :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CRIS 1996	11	531	10	542	15.9%	1.12 [0.48, 2.62]
DAVIT II 1990	46	878	63	897	84.1%	0.75 [0.52, 1.08]
Total (95% CI)		**1409**		**1439**	**100.0%**	**0.80 [0.57, 1.12]**
Total events	57		73			

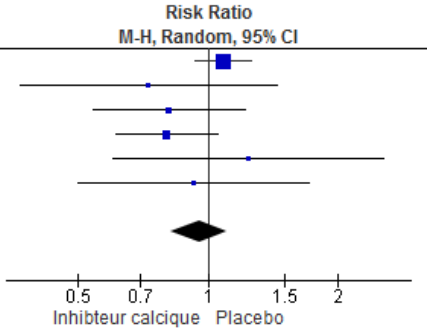
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.75, df = 1 (P = 0.39); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)



IDM totaux :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	320	3825	296	3840	50.0%	1.09 [0.93, 1.26]
CAMELOT 2004	14	663	19	655	4.6%	0.73 [0.37, 1.44]
CRIS 1996	39	531	49	542	12.1%	0.81 [0.54, 1.22]
DAVIT II 1990	84	878	107	897	23.6%	0.80 [0.61, 1.05]
NICOLE 2003	16	408	13	411	4.1%	1.24 [0.60, 2.54]
PREVENT 2000	19	417	20	408	5.6%	0.93 [0.50, 1.72]
Total (95% CI)		**6722**		**6753**	**100.0%**	**0.96 [0.82, 1.11]**
Total events	492		504			

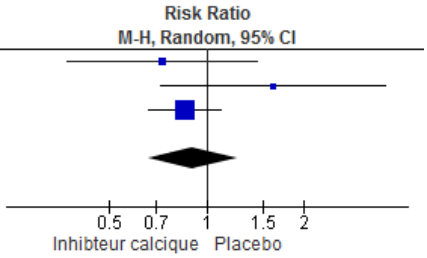
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.85, df = 5 (P = 0.32); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)



IDM non fatals :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
CAMELOT 2004	14	663	19	655	18.3%	0.73 [0.37, 1.44]
KANAMASA (1) 1999	14	425	10	488	13.9%	1.61 [0.72, 3.58]
MDPIT 1988	99	1232	116	1234	67.8%	0.85 [0.66, 1.10]
Total (95% CI)		**2320**		**2377**	**100.0%**	**0.91 [0.66, 1.24]**
Total events	127		145			

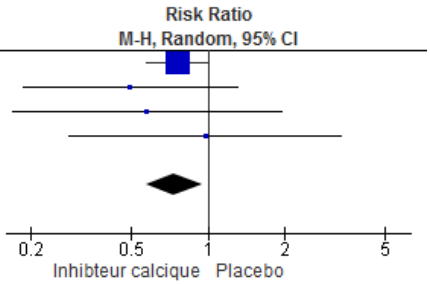
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.52, df = 2 (P = 0.28); I² = 21%
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)



AVC totaux :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	82	3825	108	3840	83.9%	0.76 [0.57, 1.01]
CAMELOT 2004	6	663	12	655	7.1%	0.49 [0.19, 1.31]
NICOLE 2003	4	408	7	411	4.5%	0.58 [0.17, 1.95]
PREVENT 2000	5	417	5	408	4.4%	0.98 [0.29, 3.35]
Total (95% CI)		**5313**		**5314**	**100.0%**	**0.74 [0.57, 0.96]**
Total events	97		132			

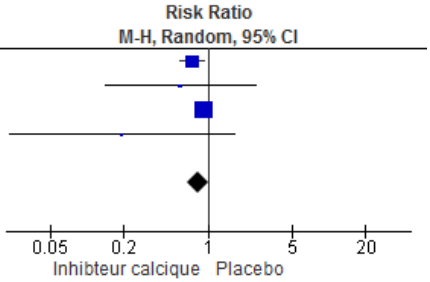
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.06, df = 3 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)



Insuffisance cardiaque :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2004	117	3825	158	3840	38.7%	0.74 [0.59, 0.94]
CAMELOT 2004	3	663	5	655	2.1%	0.59 [0.14, 2.47]
DAVIT II 1990	291	878	323	897	58.3%	0.92 [0.81, 1.05]
PREVENT 2000	1	417	5	408	1.0%	0.20 [0.02, 1.67]
Total (95% CI)		**5783**		**5800**	**100.0%**	**0.83 [0.67, 1.02]**
Total events	412		491			

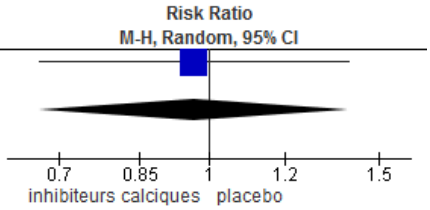
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 4.74, df = 3 (P = 0.19); I² = 37%
Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)



Insuffisance cardiaque fatale :

Study or Subgroup	Inhibteur calcique Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DAVIT II 1990	52	878	55	897	100.0%	0.97 [0.67, 1.39]
Total (95% CI)		**878**		**897**	**100.0%**	**0.97 [0.67, 1.39]**
Total events	52		55			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.18 (P = 0.85)

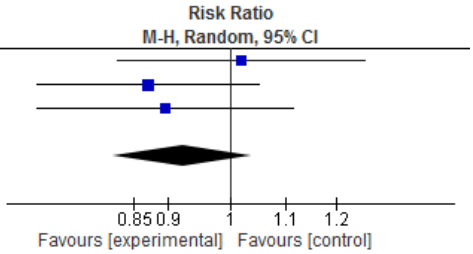


Forrest plot pour les diurétiques thiazidiques par classe :

Mortalité totale :

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	128	4297	253	8654	31.7%	1.02 [0.83, 1.26]
MRC 2	134	1081	315	2213	39.1%	0.87 [0.72, 1.05]
PATS	145	2840	161	2825	29.2%	0.90 [0.72, 1.11]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.92 [0.82, 1.04]**
Total events	407		729			

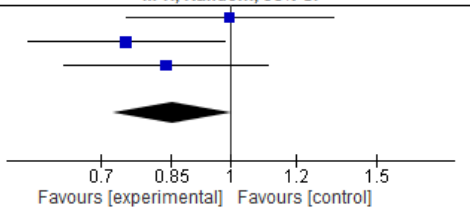
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.29, df = 2 (P = 0.52); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)



Mortalité cardio-vasculaire :

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	69	4297	139	8654	31.9%	1.00 [0.75, 1.33]
MRC 2	66	1081	180	2213	35.2%	0.75 [0.57, 0.99]
PATS	86	2840	102	2825	32.9%	0.84 [0.63, 1.11]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.85 [0.72, 1.00]**
Total events	221		421			

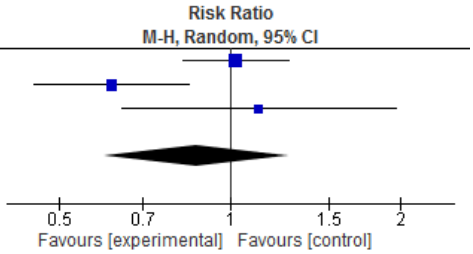
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.04, df = 2 (P = 0.36); I² = 2%
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)



IDM totaux :

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	119	4297	234	8654	41.0%	1.02 [0.82, 1.27]
MRC 2	48	1081	159	2213	35.7%	0.62 [0.45, 0.85]
PATS	26	2840	23	2825	23.3%	1.12 [0.64, 1.97]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.87 [0.60, 1.27]**
Total events	193		416			

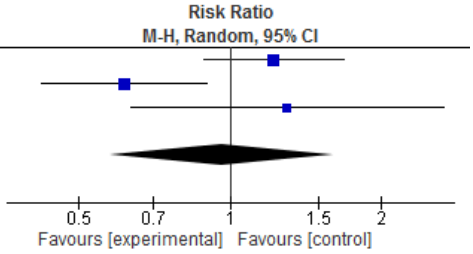
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 7.45, df = 2 (P = 0.02); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)



IDM fatals :

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	59	4297	97	8654	39.0%	1.22 [0.89, 1.69]
MRC 2	33	1081	110	2213	36.7%	0.61 [0.42, 0.90]
PATS	17	2840	13	2825	24.3%	1.30 [0.63, 2.67]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.96 [0.58, 1.62]**
Total events	109		220			

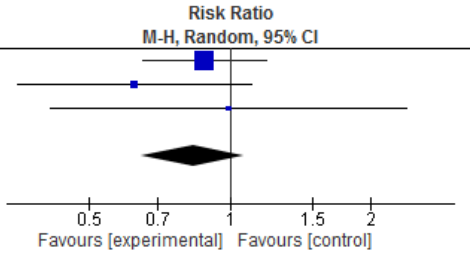
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 8.16, df = 2 (P = 0.02); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)



IDM non fatals :

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	60	4297	137	8654	71.7%	0.88 [0.65, 1.19]
MRC 2	15	1081	49	2213	19.8%	0.63 [0.35, 1.11]
PATS	10	2840	10	2825	8.5%	0.99 [0.41, 2.39]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.83 [0.65, 1.07]**
Total events	85		196			

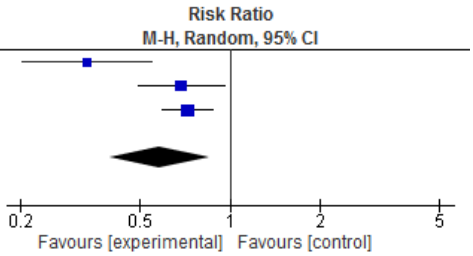
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.24, df = 2 (P = 0.54); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)



AVC totaux :

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	18	4297	109	8654	25.7%	0.33 [0.20, 0.55]
MRC 2	45	1081	134	2213	33.9%	0.69 [0.49, 0.96]
PATS	159	2840	219	2825	40.4%	0.72 [0.59, 0.88]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.58 [0.40, 0.85]**
Total events	222		462			

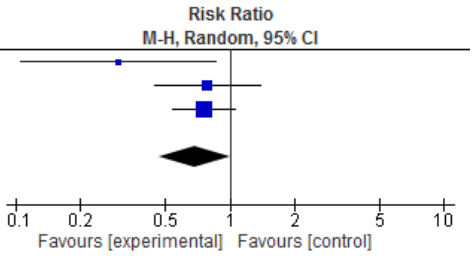
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 8.28, df = 2 (P = 0.02); I² = 76%
Test for overall effect: Z = 2.77 (P = 0.006)



AVC fatals :

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	4	4297	27	8654	11.8%	0.30 [0.10, 0.85]
MRC 2	16	1081	42	2213	31.1%	0.78 [0.44, 1.38]
PATS	60	2840	79	2825	57.0%	0.76 [0.54, 1.05]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.68 [0.47, 1.00]**
Total events	80		148			

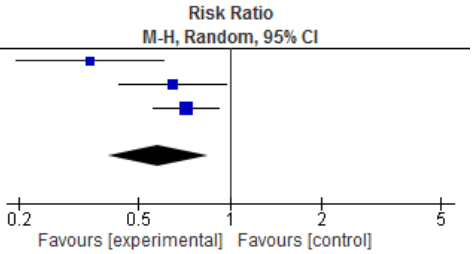
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.89, df = 2 (P = 0.24); I² = 31%
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)



AVC non fatals :

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	14	4297	82	8654	24.2%	0.34 [0.20, 0.61]
MRC 2	29	1081	92	2213	32.6%	0.65 [0.43, 0.97]
PATS	103	2840	143	2825	43.2%	0.72 [0.56, 0.92]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.58 [0.40, 0.85]**
Total events	146		317			

Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 5.51, df = 2 (P = 0.06); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 2.83 (P = 0.005)

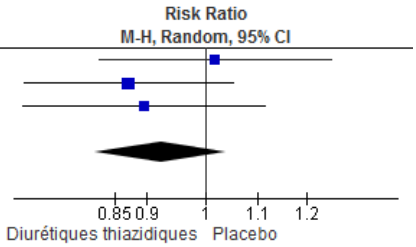


Forest plot pour les diurétiques thiazidiques :

Mortalité totale :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Diurétiques thiazidiques Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	128	4297	253	8654	31.7%	1.02 [0.83, 1.26]
MRC 2	134	1081	315	2213	39.1%	0.87 [0.72, 1.05]
PATS	145	2840	161	2825	29.2%	0.90 [0.72, 1.11]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.92 [0.82, 1.04]**
Total events	407		729			

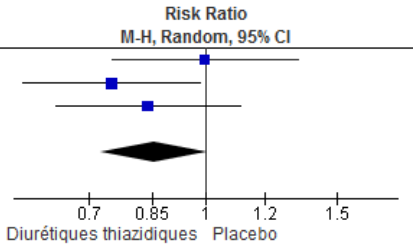
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.29, df = 2 (P = 0.52); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)



Mortalité cardio-vasculaire :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Diurétiques thiazidiques Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	69	4297	139	8654	31.9%	1.00 [0.75, 1.33]
MRC 2	66	1081	180	2213	35.2%	0.75 [0.57, 0.99]
PATS	86	2840	102	2825	32.9%	0.84 [0.63, 1.11]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.85 [0.72, 1.00]**
Total events	221		421			

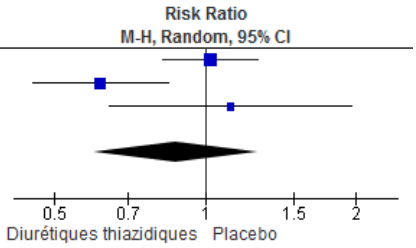
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.04, df = 2 (P = 0.36); I² = 2%
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)



IDM totaux :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	119	4297	234	8654	41.0%	1.02 [0.82, 1.27]
MRC 2	48	1081	159	2213	35.7%	0.62 [0.45, 0.85]
PATS	26	2840	23	2825	23.3%	1.12 [0.64, 1.97]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.87 [0.60, 1.27]**
Total events	193		416			

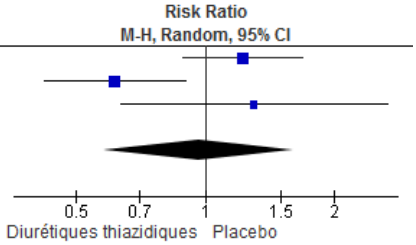
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 7.45, df = 2 (P = 0.02); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)



IDM fatals :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	59	4297	97	8654	39.0%	1.22 [0.89, 1.69]
MRC 2	33	1081	110	2213	36.7%	0.61 [0.42, 0.90]
PATS	17	2840	13	2825	24.3%	1.30 [0.63, 2.67]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.96 [0.58, 1.62]**
Total events	109		220			

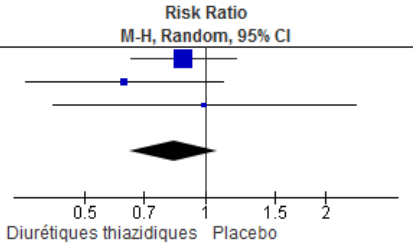
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 8.16, df = 2 (P = 0.02); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)



IDM non fatals :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	60	4297	137	8654	71.7%	0.88 [0.65, 1.19]
MRC 2	15	1081	49	2213	19.8%	0.63 [0.35, 1.11]
PATS	10	2840	10	2825	8.5%	0.99 [0.41, 2.39]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.83 [0.65, 1.07]**
Total events	85		196			

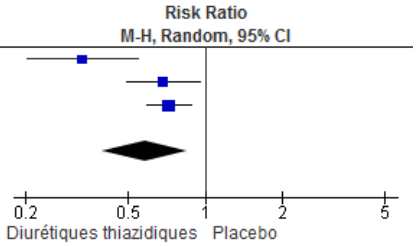
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.24, df = 2 (P = 0.54); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)



AVC totaux :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	18	4297	109	8654	25.7%	0.33 [0.20, 0.55]
MRC 2	45	1081	134	2213	33.9%	0.69 [0.49, 0.96]
PATS	159	2840	219	2825	40.4%	0.72 [0.59, 0.88]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.58 [0.40, 0.85]**
Total events	222		462			

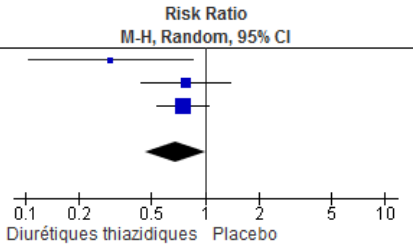
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 8.28, df = 2 (P = 0.02); I² = 76%
Test for overall effect: Z = 2.77 (P = 0.006)



AVC fatals :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	4	4297	27	8654	11.8%	0.30 [0.10, 0.85]
MRC 2	16	1081	42	2213	31.1%	0.78 [0.44, 1.38]
PATS	60	2840	79	2825	57.0%	0.76 [0.54, 1.05]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.68 [0.47, 1.00]**
Total events	80		148			

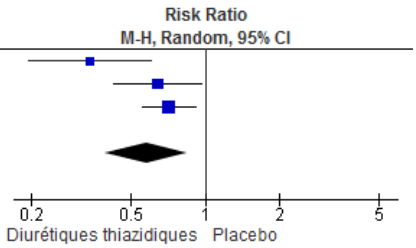
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.89, df = 2 (P = 0.24); I² = 31%
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)



AVC non fatals :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	14	4297	82	8654	24.2%	0.34 [0.20, 0.61]
MRC 2	29	1081	92	2213	32.6%	0.65 [0.43, 0.97]
PATS	103	2840	143	2825	43.2%	0.72 [0.56, 0.92]
Total (95% CI)		**8218**		**13692**	**100.0%**	**0.58 [0.40, 0.85]**
Total events	146		317			

Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 5.51, df = 2 (P = 0.06); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 2.83 (P = 0.005)

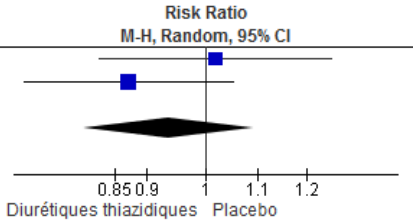


Forest plot pour les diurétiques thiazidiques en indication HTA :

Mortalité totale :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	128	4297	253	8654	45.6%	1.02 [0.83, 1.26]
MRC 2	134	1081	315	2213	54.4%	0.87 [0.72, 1.05]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.94 [0.80, 1.09]**
Total events	262		568			

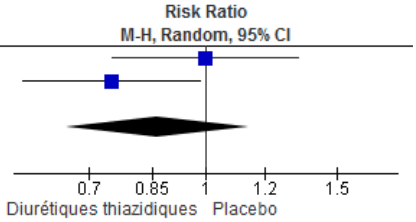
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.19, df = 1 (P = 0.27); I² = 16%
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.39)



Mortalité cardio-vasculaire :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	69	4297	139	8654	48.8%	1.00 [0.75, 1.33]
MRC 2	66	1081	180	2213	51.2%	0.75 [0.57, 0.99]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.86 [0.65, 1.14]**
Total events	135		319			

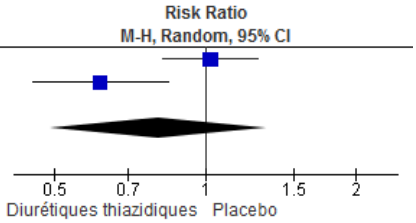
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.02, df = 1 (P = 0.16); I² = 50%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)



IDM totaux :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	119	4297	234	8654	52.6%	1.02 [0.82, 1.27]
MRC 2	48	1081	159	2213	47.4%	0.62 [0.45, 0.85]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.81 [0.49, 1.32]**
Total events	167		393			

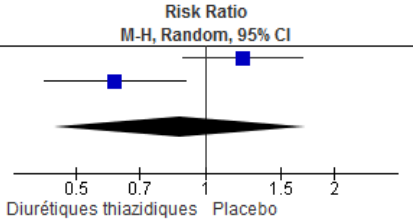
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 6.71, df = 1 (P = 0.010); I² = 85%
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.39)



Mortalité par IDM :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	59	4297	97	8654	51.2%	1.22 [0.89, 1.69]
MRC 2	33	1081	110	2213	48.8%	0.61 [0.42, 0.90]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.87 [0.44, 1.72]**
Total events	92		207			

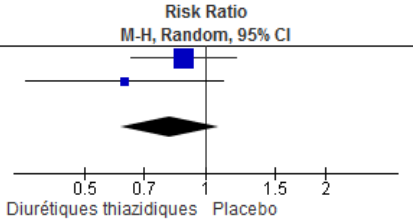
Heterogeneity: Tau² = 0.21; Chi² = 7.37, df = 1 (P = 0.007); I² = 86%
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.70)



IDM non fatals :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	60	4297	137	8654	76.5%	0.88 [0.65, 1.19]
MRC 2	15	1081	49	2213	23.5%	0.63 [0.35, 1.11]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.81 [0.61, 1.08]**
Total events	75		186			

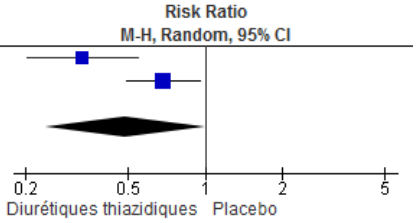
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.07, df = 1 (P = 0.30); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)



AVC totaux :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	18	4297	109	8654	46.6%	0.33 [0.20, 0.55]
MRC 2	45	1081	134	2213	53.4%	0.69 [0.49, 0.96]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.49 [0.24, 1.00]**
Total events	63		243			

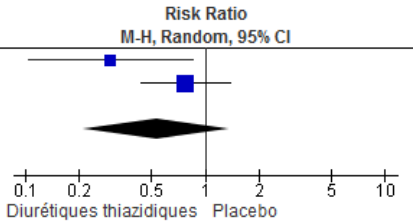
Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 5.78, df = 1 (P = 0.02); I² = 83%
Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.05)



Mortalité par AVC :

Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	4	4297	27	8654	39.3%	0.30 [0.10, 0.85]
MRC 2	16	1081	42	2213	60.7%	0.78 [0.44, 1.38]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.53 [0.21, 1.35]**
Total events	20		69			

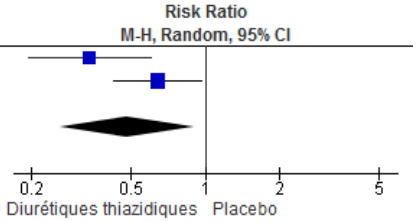
Heterogeneity: Tau² = 0.29; Chi² = 2.54, df = 1 (P = 0.11); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)



AVC non fatals :

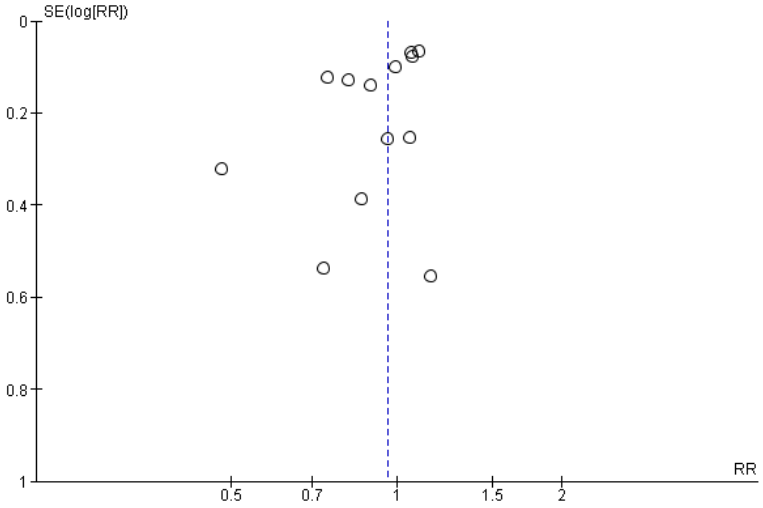
Study or Subgroup	Diurétiques thiazidiques Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
MRC 1	14	4297	82	8654	45.1%	0.34 [0.20, 0.61]
MRC 2	29	1081	92	2213	54.9%	0.65 [0.43, 0.97]
Total (95% CI)		**5378**		**10867**	**100.0%**	**0.49 [0.26, 0.90]**
Total events	43		174			

Heterogeneity: Tau² = 0.14; Chi² = 3.15, df = 1 (P = 0.08); I² = 68%
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)

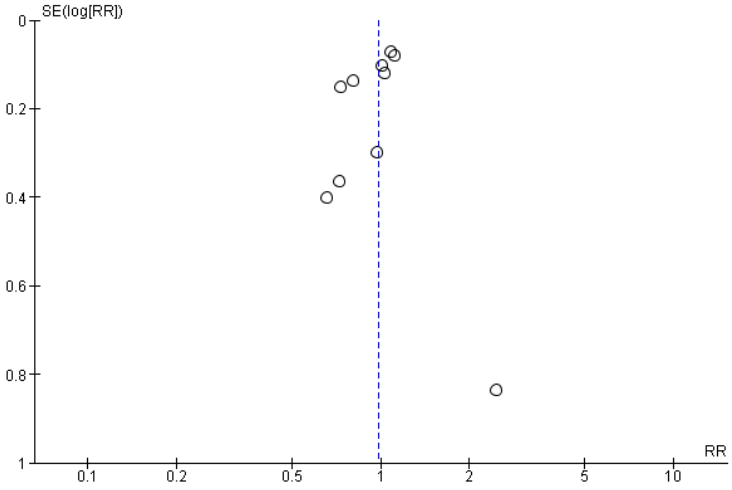


Funnel plot Inhibiteur calcique vs Placebo

Mortalité totale :



Mortalité cardiovasculaire :



Niveau de preuve de la méta-analyse :

	Biais	Hétérogénéité	Imprécision	Preuves indirectes	Biais de publication	Niveau de preuve
Mortalité totale	-1	0	0	0	0	Modéré
Mortalité cardio-vasculaire	-1	0	0	0	-1	Faible
Mortalité par AVC	-1	0	-1	0	NR	Faible
Mort subite	-1	0	-1	0	NR	Faible
IDM totaux	-1	0	0	0	NR	Modéré
IDM non fatals	-1	0	0	0	NR	Modéré
AVC totaux	-1	0	0	0	NR	Faible
Insuffisance cardiaque	-1	0	0	0	NR	Faible

Tableau évaluant le niveau de preuve de la méta-analyse des inhibiteurs calciques.

	Biais	Hétérogénéité	Imprécision	Preuves indirectes	Biais de publication	Niveau de preuve
Mortalité totale	-1	0	0	0	0	Modéré
Mortalité cardio-vasculaire	-1	0	0	0	NR	Modéré
IDM totaux	-1	0	-1	0	NR	Faible
AVC totaux	-1	-1	0	0	NR	Faible
Insuffisance cardiaque	-1	0	-1	0	NR	Faible

Tableau de niveau de preuve pour le groupe inhibiteur calcique avec HTA vs placebo

	Biais	Hétérogénéité	Imprécision	Preuves indirectes	Biais de publication	Niveau de preuve
Mortalité totale	-1	0	0	0	0	Modéré
Mortalité cardio-vasculaire	-1	0	0	0	-1	Faible
Mort subite	-1	0	-1	0	NR	Faible
IDM totaux	-1	0	0	0	NR	Modéré
IDM non fatals	-1	0	0	0	NR	Modéré
Insuffisance cardiaque fatale	-1	0	0	0	NR	Modéré
AVC totaux	-1	0	0	0	NR	Modéré
Insuffisance cardiaque	-1	0	-1	0	NR	Faible

Tableau de niveau de preuve pour les inhibiteurs calciques sans HTA

	Biais	Hétérogénéité	Imprécision	Preuves indirectes	Biais de publication	Niveau de preuve
Mortalité totale	-1	0	0	0	0	Modéré
Mortalité cardio-vasculaire	-1	0	0	0	0	Modéré
Mort subite	-1	0	-1	0	NR	Faible
IDM totaux	-1	0	0	0	NR	Modéré
IDM non fatals	-1	0	0	0	NR	Modéré
AVC totaux	-1	0	0	0	NR	Modéré
Insuffisance cardiaque	-1	0	-1	0	NR	Faible

Tableau pour le niveau de preuve pour les patients traités par Ica comme anti-angoreux :

	Biais	Hétérogénéité	Imprécision	Preuves indirectes	Biais de publication	Niveau de preuve
Mortalité totale	-1	0	0	0	0	Modéré
Mortalité cardio-vasculaire	-1	0	0	0	0	Modéré
Mortalité par AVC	-1	0	-1	0	NR	Faible
Mortalité par IDM	-1	-1	-1	0	NR	Faible
IDM totaux	-1	-1	-1	0	NR	Faible
IDM non fatals	-1	0	0	0	NR	Modéré
AVC totaux	-1	-1	0	0	NR	Faible
AVC non fatals	-1	-1	0	0	NR	Faible

Tableau évaluant le niveau de preuve de la méta-analyse des diurétiques

<u>Drug Fact Box</u>
Traitement de l'hypertension artérielle

par inhibiteur calcique chez des patients à risque cardio-vasculaire modéré.

Le traitement a pas des effets bénéfiques sur la mortalité totale et cardio-vasculaire ainsi que sur les AVC.
Il occasionne une élévation du nombre d'œdèmes des membres inférieurs.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par un inhibiteur calcique pendant 3.3 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	2	3
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	1	2
	Nombre d'insuffisance cardiaque	0,3	0,5
	Nombre d'infarctus du myocarde	0,4	0,4
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	3	5
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*	1	0,4
	Nombre d'hypotension artérielle		

Les chiffres de la Fact Box sont arrondis.

Source : FEVER (2005) STONE (1996)

Traitement de l'hypertension artérielle en prévention primaire.

par Nifedipine chez des patients à risque cardio-vasculaire modéré.

Le traitement apporte un effet bénéfique sur la mortalité totale et sur les accidents vasculaires cérébraux mais pas sur la mortalité cardio-vasculaire, les insuffisances cardiaques ni sur les infarctus du myocarde.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par Nifedipine pendant 2.5 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	2	3.5
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	2	2
	Nombre d'insuffisance cardiaque	1	1
	Nombre d'infarctus du myocarde	0,25	0,25
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	2	5
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*		
	Nombre d'hypotension artérielle		

Les chiffres de la Fact box sont arrondis.

Source : STONE (1996)

Traitement de l'hypertension artérielle

par Felodipine chez des patients à risque cardio-vasculaire modéré.

Le traitement apporte un effet bénéfique sur la mortalité totale et cardio-vasculaire ainsi que sur les accidents vasculaires cérébraux.
Il occasionne une élévation du risque d'œdème des membres inférieurs.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par Felodipine pendant 3.3 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	2	3
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	2	2
	Nombre d'insuffisance cardiaque	0,6	0,6
	Nombre d'infarctus du myocarde		
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	4	5
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*	1	0,3
	Nombre d'hypotension artérielle		

Les chiffres de la Fact Box sont arrondis.

Source : FEVER (2005).

Traitement de l'angor

par inhibiteur calcique chez les patients à haut risque cardio-vasculaire.

Le traitement apporte un bénéfice sur les AVC mais pas sur la mortalité.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par un inhibiteur calcique pendant 4.9 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	8	8
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	5	5
	Nombre d'insuffisance cardiaque	4	4
	Nombre d'infarctus du myocarde	8	8
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	2	3
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*		
	Nombre d'hypotension artérielle		

Les chiffres de la Fact Box sont arrondis.

Sources : ACTION (2004), CRIS (1996), DAVIT II (1990) KANAMASA (1999), MDPIT (1988), PREVENT (2000).

Traitement de l'angor

par inhibiteur calcique chez des patients à bas risque cardio-vasculaire.

Le traitement apporte un bénéfice uniquement sur le risque d'accident vasculaire cérébral.

Le traitement occasionne une élévation du nombre d'œdème des membres inférieurs.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par un inhibiteur calcique pendant 2 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	1	1
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	(0,3) <1	(0,3) <1
	Nombre d'insuffisance cardiaque	0,45	0,7
	Nombre d'infarctus du myocarde	3	3
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	1	2
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*	32	9
	Nombre d'hypotension artérielle	3	3

Les chiffres de la Fact Box sont arrondis.

Sources : CAMELOT (2004)

Traitement de l'angor

par Nisoldipine chez des patients à risque cardio-vasculaire modéré.

Le traitement n'a pas d'effet bénéfique sur la mortalité ni sur le risque cardio-vasculaire chez les patients.
Le traitement entraîne une élévation du nombre d'œdème des membres inférieurs.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par Nisoldipine pendant 2.5 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	3	3
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	2	2
	Nombre d'insuffisance cardiaque		
	Nombre d'infarctus du myocarde	2	2
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	2	2
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*	40	8
	Nombre d'hypotension artérielle		

Les chiffes de la Fact Box sont arrondis

Source : NICOLE (2003).

Traitement de l'angor

par Verapamil chez des patients à haut risque cardio-vasculaire en post infarctus.

Le traitement n'a pas d'effet bénéfique sur la mortalité ni sur le risque cardio-vasculaire chez les patients à haut risque cardio-vasculaire.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par Verapamil pendant 1,3 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	13	13
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	12	12
	Nombre d'insuffisance cardiaque	36	36
	Nombre d'infarctus du myocarde	12	12
	Nombre d'accident vasculaire cérébral		
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*		
	Nombre d'hypotension artérielle		

Les chiffre de la Fact box sont arrondis.

Sources : CRIS (1996), DAVIT 2 (1990)

Traitement de l'angor

par Nifedipine chez des patients à haut risque cardio-vasculaire.

Le traitement n'a pas d'effet bénéfique sur la mortalité ni sur le risque cardio-vasculaire chez les patients à haut risque cardio-vasculaire.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par Diltiazem pendant 4.9 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	8	8
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	5	5
	Nombre d'insuffisance cardiaque	4	4
	Nombre d'infarctus du myocarde	8	8
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	3	3
RISQUES	*Nombres d'œdèmes des membres inférieurs*	2	0,5
	Nombre d'hypotension artérielle		

Les chiffres de la Fact Box sont arrondis.

Source : ACTION (2004), PREVENT (2000).

Traitement de l'hypertension artérielle

par Bendrofluazide chez des patients à bas risque cardio-vasculaire.

Le traitement n'a pas d'effet bénéfique sur la mortalité ni sur le risque cardio-vasculaire chez les patients à bas risque cardio-vasculaire. Il apporte un bénéfice sur les AVC.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par un Bendrofluazide pendant 5,5 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	4	4
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	2	2
	Nombre d'insuffisance cardiaque		
	Nombre d'infarctus du myocarde	3	3
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	(0,4) <1	1
RISQUES	*Nombre d'hypotension artérielle*		

Les chiffres de la Fact box sont arrondis.

Sources : MRC 1 (1985)

Traitement de l'hypertension artérielle

par Indapamide chez des patients à haut risque cardio-vasculaire.

Le traitement apporte un effet bénéfique sur les accidents vasculaires cérébraux.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par un Indapamide pendant 2 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	6	6
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	<1 (0,3)	<1 (0,3)
	Nombre de d'insuffisance cardiaque		
	Nombre d'infarctus du myocarde	1	1
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	6	8
RISQUES	*Nombre d'hypotension artérielle*		

Les chiffres de la Fact box sont arrondis.

Source : PATS (2009)

Traitement de l'hypertension artérielle

par Hydrochlorothiazide chez des patients à haut risque cardio-vasculaire.

Le traitement apporte un effet bénéfique sur la mortalité totale et cardio-vasculaire, sur les infarctus du myocarde et les AVC.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par Hydrochlorothiazide pendant 5,8 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	12	14
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	6	8
	Nombre d'insuffisance cardiaque		
	Nombre d'infarctus du myocarde	4	7
	Nombre d'accident vasculaire cérébral	4	6
RISQUES	*Nombre d'hypotension artérielle*		

Les chiffres de la Fact box sont arrondis.

Source : MRC 2 (1992)

Traitement de l’hypertension artérielle

par diurétiques thiazidiques chez des patients à haut risque cardio-vasculaire.

Le traitement apporte un bénéfice sur la mortalité totale et cardio-vasculaire ainsi que sur les AVC.

Nombre de personnes ayant été traité ou non par Indapamide pendant 5.8 ans			
		Pour 100 patients traités	*Pour 100 patients non traités*
BENEFICES	*Nombre de décès*	8	9
	Nombre de décès de cause cardio-vasculaire	4	6
	Nombre d’insuffisance cardiaque		
	Nombre d’infarctus du myocarde	4	4
	Nombre d’accident vasculaire cérébral	5	7
RISQUES	*Nombre d’hypotension artérielle*		

Les chiffres de la Fact box sont arrondis.

Source : PATS (2009) MRC 2 (1992)

RESUME

Introduction : En France, près d'un quart des décès sont rattachés à une origine cardio-vasculaire, plusieurs facteurs de risques sont clairement définis dont l'hypertension artérielle. Actuellement, l'objectif selon la HAS est de réduire cette pression à un seuil inférieur à 140/90 mmHg.

Objectif : cette méta-analyse a pour but d'évaluer l'efficacité de deux classes d'antihypertenseurs (les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques) non pas sur la valeur de la pression artérielle mais sur leur impact sur la morbi-mortalité en prévention primaire et secondaire ; puis de créer des boites d'aide à la décision médicale partagée.

Méthode : Il s'agit d'une méta-analyse se basant sur des essais randomisés de forte puissance étudiant un principe actif versus placebo à partir des travaux de Ettehad et al. de 2015. Les critères de jugement sont la mortalité totale et cardio-vasculaire, le risque de mort subite, les AVC, IDM ou insuffisance cardiaque qu'ils soient fatals ou non. Les données ont été analysées grâce au logiciel Revman.

Résultats : 13 études ont été incluses pour les inhibiteurs calciques, soient 33577 patients, notre travail montre en prévention primaire un effet bénéfique sur la mortalité totale et les AVC fatals et non fatals avec respectivement un RR 0.48 [0.26, 0.90] et RR 0.37 [0.21, 0.66]. En prévention secondaire, nous retrouvons un effet protecteur sur les AVC (RR 0,70 [0,61-0,81]) et l'insuffisance cardiaque (RR 0,87 [0,77-0,99]).

3 études sont retenues pour les diurétiques thiazidiques soient 21910 patients, nous retrouvons un effet protecteur pour les AVC non mortels en prévention primaire (RR 0,49 [0,26-0,90]).

Discussion : Nous remarquons que les principes actifs sont très peu étudiés en prévention primaire dans des essais de forte puissance, le niveau de preuve de nos résultats en est abaissé. Cependant, nous retrouvons pour les diurétiques thiazidiques des résultats proches des autres classes thérapeutiques et de la littérature. Les drug fact box donnent des résultats clairs pour la décision médicale partagée cependant il serait préférable de les créer à partir de méta-analyse de fort niveau de preuve.

Mots clés : hypertension artérielle, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques, méta-analyse, prévention primaire et secondaire.

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 !