

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

## L'USAGE RATIONNEL DES MÉDICAMENTS EN CAS D'HYPERTENSION

Revue systématique de la  
littérature scientifique:  
Document de synthèse

**Réunion de consensus**

November 5<sup>th</sup> 2015

Auditoire Lippens (Bibliothèque royale)

Bruxelles

Cette analyse de la littérature a été effectuée par vzw Farmaka asbl et a été suivie par un comité de lecture.

### **Chercheurs**

Bérengère Couneson, *PharmD, vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, *vzw Farmaka asbl*

### **Comité de lecture**

Prof. Patricia Van der Niepen MD, *VUB, UZ Brussel*

Dr. Philippe Delmotte MD, *CHU Ambroise Paré, UMon*

Prof. Paul De Cort MD, *KULeuven*

Dr. Gilles Henrard MD (*Médecin généraliste ULg*)

### **Secrétariat et informatique**

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

### **Traduction**

vzw Farmaka asbl

## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>7</b>
1.1	INTRODUCTION ET FORMULATION DE LA QUESTION.....	7
1.1.1	<i>Questions du jury</i> .....	7
1.1.2	<i>Mission du groupe de recherche bibliographique</i> .....	9
1.2	STRATÉGIE DE RECHERCHE .....	15
1.2.1	<i>Principes de recherche systématique</i> .....	15
1.2.2	<i>1.1.2 Détails concernant la stratégie de recherche</i> .....	16
1.3	PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	17
1.4	ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES.....	18
1.5	RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE .....	22
<b>2</b>	<b>RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ...</b>	<b>24</b>
2.1.1	<i>Comorbidité</i> .....	24
2.1.2	<i>Race</i> .....	24
2.1.3	<i>Inhibition double du système rénine-angiotensine</i> .....	24
2.1.4	<i>Traitement de personnes avec hypertension résistante</i> .....	25
2.1.5	<i>Essais cliniques sur des populations mixtes hypertendues/normotendues</i> .....	25
2.1.6	<i>Insuffisance cardiaque</i> .....	25
2.2	COMPARAISONS .....	26
2.2.1	<i>Cibles</i> .....	26
2.2.2	<i>Note sur les essais comparatifs</i> .....	26
2.3	CRITÈRES D'ÉVALUATION .....	27
2.3.1	<i>Mesure de la pression artérielle</i> .....	27
2.3.2	<i>Critères d'évaluation composites</i> .....	27
2.3.3	<i>Effets indésirables</i> .....	27
2.4	INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS .....	27
2.4.1	<i>Statistiquement significatif – cliniquement pertinent</i> .....	27
2.4.2	<i>Études observationnelles</i> .....	28
2.4.3	<i>Analyses post-hoc</i> .....	28
<b>3</b>	<b>GUIDES DE PRATIQUE .....</b>	<b>30</b>
3.1	INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LES GUIDES DE PRATIQUE.....	30
3.1.1	<i>Guides de pratique sélectionnés</i> .....	30
3.1.2	<i>Grades of recommendation</i> .....	31
3.1.3	<i>Grille Agree II</i> .....	35
3.1.4	<i>Population – intervention – critères de jugement – groupe de développement – groupe cible</i> .....	35
3.1.5	<i>Méthode de rapport des recommandations et notes</i> .....	35
3.2	RÉSUMÉ DES GUIDES DE PRATIQUE: DIAGNOSTIC (COMMENT L'HYPERTENSION EST-ELLE DÉFINIE?).....	37
3.3	RÉSUMÉ DES GUIDES DE PRATIQUE: SEUIL (QUAND COMMENCER LE TRAITEMENT).....	37
3.3.1	<i>Seuil de traitement pour les adultes souffrant d'hypertension primaire non-complicquée</i> .....	37
3.3.2	<i>Seuil de traitement pour des adultes atteints d'hypertension, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire</i> .....	38
3.3.3	<i>Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés</i> .....	39
3.3.4	<i>Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète de type 2</i> .....	39
3.3.5	<i>Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale</i> .....	39
3.3.6	<i>Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne</i> .....	40
3.3.7	<i>Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque</i> .....	40
3.3.8	<i>Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC</i> .....	40

3.4	RÉSUMÉ DES GUIDES DE PRATIQUE: CIBLES DE TRAITEMENT .....	41
3.4.1	<i>Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension primaire non-complicquée.....</i>	41
3.4.2	<i>Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension, avec ou sans facteurs de risque additionnels.....</i>	41
3.4.3	<i>Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés .....</i>	41
3.4.4	<i>Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète type 2.....</i>	42
3.4.5	<i>Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale.....</i>	42
3.4.6	<i>Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne.....</i>	43
3.4.7	<i>Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque.....</i>	43
3.4.8	<i>Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC .....</i>	43
3.5	RÉSUMÉ DES GUIDES DE PRATIQUE: TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR.....	44
3.5.1	<i>Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'hypertension primaire non-complicquée.....</i>	44
3.5.2	<i>Traitement antihypertenseur pour l'adulte atteint d'hypertension, avec ou sans facteurs de risque additionnels.....</i>	46
3.5.3	<i>Traitement antihypertenseur chez les patients âgés.....</i>	46
3.5.4	<i>Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de diabète de type 2.....</i>	47
3.5.5	<i>Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale.....</i>	48
3.5.6	<i>Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de maladie coronarienne.....</i>	49
3.5.7	<i>Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque.....</i>	50
3.5.8	<i>Traitement antihypertenseur chez l'adulte ayant fait un AVC .....</i>	51
3.6	RÉSUMÉ DES GUIDES DE PRATIQUE: ADHÉSION AU TRAITEMENT .....	52
<b>4</b>	<b>RÉSUMÉ DES RÉSULTATS.....</b>	<b>53</b>
4.1	SEUIL (QUAND COMMENCER LE TRAITEMENT).....	53
4.1.1	<i>Hypertension primaire non compliquée, avec ou sans facteurs de risque additionnels.....</i>	53
4.1.2	<i>Patients âgés .....</i>	57
4.1.3	<i>Diabète de type 2 .....</i>	66
4.1.4	<i>Insuffisance rénale chronique.....</i>	68
4.1.5	<i>Maladie coronarienne .....</i>	69
4.1.6	<i>Insuffisance cardiaque.....</i>	71
4.1.7	<i>AVC préalable .....</i>	71
4.2	CIBLES DE TRAITEMENT .....	72
4.2.1	<i>Hypertension primaire non-complicquée.....</i>	72
4.2.2	<i>Facteurs de risque cardiovasculaires.....</i>	79
4.2.3	<i>Personnes âgées.....</i>	80
4.2.4	<i>Diabète de type 2 .....</i>	87
4.2.5	<i>Insuffisance rénale chronique.....</i>	93
4.2.6	<i>Maladies coronariennes .....</i>	96
4.2.7	<i>Insuffisance cardiaque.....</i>	97
4.2.8	<i>AVC préalable .....</i>	98
4.3	TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR .....	100
4.3.1	<i>Hypertension primaire non compliquée, avec ou sans facteurs de risque additionnels.....</i>	100
4.3.2	<i>Patients âgés &gt;60 ans.....</i>	140
4.3.3	<i>Patients âgés &gt;80 ans.....</i>	158
4.3.4	<i>Diabète de type 2 .....</i>	161
4.3.5	<i>Insuffisance rénale chronique.....</i>	174
4.3.6	<i>Maladies coronariennes .....</i>	194
4.3.7	<i>Insuffisance cardiaque.....</i>	205
4.3.8	<i>AVC préalable .....</i>	206

<b>5</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>211</b>
5.1	DIURÉTIQUES AUGMENTANT LA PERTE DE POTASSIUM; THIAZIDES ET APPARENTÉS .....	211
5.2	DIURÉTIQUES D'ÉPARGNE POTASSIQUE.....	211
5.3	BÊTA-BLOQUANTS .....	212
5.4	ANTAGONISTES DU CALCIUM.....	213
5.5	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IECA) .....	214
5.6	ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE (ARAI) .....	214
5.7	INHIBITEURS DE LA RÉNINE.....	215
5.8	ANTIHYPERTENSEURS À ACTION CENTRALE: MOXONIDINE.....	215
<b>6</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>217</b>



## Abréviations

ABP: ambulant blood pressure  
ABPM: ambulant blood pressure monitoring  
ACEI: angiotensin-converting-enzyme inhibitor  
AE: adverse events  
AH: arterial hypertension  
AHT: artériële hypertensie  
ARAI: antagonistes des recepteurs de l'angiotensine-II  
ARB: angiotensin receptor blocker  
ARR: absolute risk reduction  
AT: active treatment  
BB: beta-blocker  
BP: blood pressure  
CAD: coronary artery disease  
CCB: calcium channel blockers  
CHD: coronary heart disease  
CI: confidence interval  
CKD: chronic kidney disease  
CO: crossover RCT  
CV: cardiovascular  
CVA: cerebrovascular accident  
CVD: cardiovascular disease  
DB: double blind  
PAD: diastolic blood pressure  
DM: diabetes mellitus  
ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine  
ECR : essai contrôlé randomisé  
ESRD: end stage renal disease  
GFR: glomerular filtration rate  
GoR: grade of recommendation  
HF: heart failure  
HR: hazard ratio  
HT: hypertensive/hypertension  
HTA: hypertension artérielle  
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche  
IDH: isolated diastolic hypertension  
IRPT: insuffisance rénale de phase terminale  
ISH: isolated systolic hypertension  
IT: intensive treatment  
ITT: intention-to-treat analysis  
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
LoE: level of evidence  
MA: méta-analyse  
MH: managed hypertension

MHT: managed hypertension  
MI: myocardial infarction  
n: number of patients  
NR: not reported  
NS: not statistically significant  
NT: no statistical test  
NT: normotensive/normotension  
OD: organ damage  
OL: open label  
PAD: pression artérielle diastolique  
PAS: pression artérielle systolique  
PG: parallel group  
PL: placebo  
PO: primary outcome  
RAAS: renin-angiotensin-aldosterone-system  
RCT: randomized controlled trial  
RR: relative risk  
SB: single blind  
PAS: systolic blood pressure  
SDH: systolic and diastolic hypertension  
SO: secondary outcome  
ST: standard treatment  
TIA: transient ischemic attack  
Tx: treatment  
Txt: treatment  
WCH : white coat hypertension

# 1 Méthodologie

## 1.1 Introduction et formulation de la question

Cette recherche de la littérature a été exécutée en préparation à la conférence de consensus sur 'Le traitement de l'hypertension artérielle' qui aura lieu le 5 novembre 2015.

### 1.1.1 Questions du jury

Les questions du jury ont été formulées ainsi par le comité d'organisation de l'INAMI:

*Précisions : ce consensus concerne l'HTA essentielle. Sujets non abordés : grossesse, syndrome métabolique, HTA de l'enfant*

*Verduidelijking: de consensus betreft de essentiële HTA. Onderwerpen die niet werden behandeld: zwangerschap, metabool syndroom, HTA bij kinderen*

#### Question 1. Diagnostic

Quelles sont les techniques validées pour la mesure des chiffres de pression artérielle et quels sont les normes et seuils diagnostiques pour ces techniques ?

#### Vraag 1. Diagnose

Welke technieken zijn gevalideerd voor het meten van de bloeddrukcijfers en wat zijn de diagnostische normen en drempels voor die technieken?

#### Question 2. Traitement non médicamenteux

Quelles sont les mesures non médicamenteuses (hygiène de vie, consommation de sel, poids...) à recommander en prévention et pour le traitement de l'hypertension artérielle ?

#### Vraag 2. Niet-medicamenteuze behandeling

Welke niet-medicamenteuze maatregelen (levenshygiëne, consumptie van zout, gewicht...) worden aanbevolen voor de preventie en de behandeling van arteriële hypertensie?

#### Question 3. Traitement médicamenteux : cibles thérapeutiques

Quelles sont les valeurs cibles d'un traitement médicamenteux pour :

- Un adulte sans comorbidité ni complication de l'HTA
- Un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?
- Une personne âgée de plus de 60 ans ?
- Un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), affection cérébrovasculaire
- Une personne âgée de plus de 80 ans ?

#### Vraag 3. Medicamenteuze behandeling: therapeutische streefwaarden

Wat zijn de streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor:

- een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van HTA?
- een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) van HTA?
- een persoon ouder dan 60 jaar?

- een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?
- een persoon ouder dan 80 jaar?

#### Question 4. Traitement médicamenteux initial : choix chez un adulte de moins de 60 ans

Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, pour un traitement initial chez

- Un adulte sans comorbidité ni complication de l'HTA
- Un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?
- Un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), affection cérébrovasculaire ?

#### Vraag 4. Initiële medicamenteuze behandeling: keuze bij een volwassene jonger dan 60 jaar

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële behandeling van HTA, monotherapie versus andere monotherapie of versus polytherapie, bij

- een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van HTA?
- een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) van HTA?
- een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?

#### Question 5. Traitement médicamenteux en cas d'échec de traitement(s) précédent(s) chez un adulte de moins de 60 ans ?

En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs ?

#### Vraag 5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) voor de toevoeging van andere antihypertensiva kan het best worden gekozen, wanneer de streefwaarden die voor de behandeling van een patiënt zijn vastgesteld, niet worden behaald?

#### Question 6. Traitement d'une HTA chez une personne âgée (60+)

Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, pour un traitement initial d'une HTA chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?

En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?

#### Vraag 6. Behandeling van HTA bij een oudere (60+)

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële medicamenteuze behandeling van HTA, monotherapie versus andere monotherapie of versus polytherapie, bij

- een persoon tussen 60 en 79 jaar?
- een persoon van 80 jaar en ouder?

Wanneer de streefwaarden die voor de behandeling van een patiënt zijn vastgesteld, niet worden behaald, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) kan dan het best worden gekozen voor de toevoeging van andere antihypertensiva bij een persoon tussen 60 en 79 jaar?  
een persoon van 80 jaar en ouder?

#### Question 7. Observance du traitement et aspects interdisciplinaires

Quelles sont les mesures efficaces (et efficientes) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?

#### Vraag 7. Therapietrouw en interdisciplinaire aspecten

Welke maatregelen zijn doeltreffend (en doelmatig) om de therapietrouw bij een behandeling met antihypertensiva te verbeteren?

Verbetert een interdisciplinaire samenwerking de therapietrouw?

Verbetert een interdisciplinaire samenwerking de gezondheidstoestand van een hypertensiepatiënt op het vlak van bloeddrukcontrole en/of morbi-mortaliteit (en tegen welke prijs)?

### 1.1.2 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité d'organisation a ainsi délimité la mission pour la recherche de la littérature :

- Discussion de certains guides de pratique clinique en rapport avec les questions du jury numéros 3,4,5,6 and 7
- Rechercher les synthèses méthodiques, méta-analyses, essais cliniques randomisés (et larges études observationnelles) pour les populations, comparaisons et critères d'évaluation suivants :

### 1.1.2.1 Populations

Les populations suivantes doivent être évaluées :

Personnes souffrant d'hypertension artérielle. Ceci sera habituellement défini par les auteurs de la publication comme une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg.

Des études incluant des patients normotendus ou des études comprenant une population mixte de patients normotendus et hypertendus seront exclues (dans les études observationnelles, certaines exceptions sont tolérées). Les analyses préspecifiées de sous-groupes de patients hypertendus dans une population mixte normotendue/hypertendue seront rapportées, si disponibles.

Les populations hypertendues d'intérêt sont:

- Adultes avec hypertension primaire non compliquée
- Patients âgés avec hypertension ( $\geq 60$  ans et  $\geq 80$  ans)
- Patients avec hypertension et diabète type 2
- Patients avec hypertension et insuffisance cardiaque
- Patients avec hypertension et maladie cardiaque coronarienne (avec un précédent d'infarctus du myocarde ou d'une angine de poitrine stable)
- Patients avec hypertension ayant fait un AVC
- Patients avec hypertension et insuffisance rénale (telle que définie dans la conférence de consensus sur l'insuffisance rénale de 2014<sup>1</sup>)

Sont exclus de cette recherche de littérature : enfants, femmes enceintes, personnes avec un syndrome métabolique, personnes avec une hypertension secondaire.

### 1.1.2.2 Interventions

Seuls les médicaments ayant une indication enregistrée en Belgique seront pris en considération. À la demande du comité d'organisation, les molécules suivantes sont examinées:

○ Diuretiques	Diurétiques thiazidiques <ul style="list-style-type: none"><li>- (Hydrochlorothiazide: uniquement disponible en association)</li><li>- (Altizide: uniquement disponible en association)</li></ul> Diurétiques de type thiazidique <ul style="list-style-type: none"><li>- Chlortalidone</li></ul>
---------------	---

<sup>1</sup> Adults with chronic kidney disease (CKD), defined as a GFR < 60 ml/min and/or with signs of kidney damage, as defined by KDIGO.

Excluded from the literature search are:

- renal transplant patients
- patients with end stage renal failure (ESRD)
- patients on dialysis
- children

	- Indapamide Spironolactone
○ Bêta-bloquants	Acébutolol Aténolol Bêtaxolol Bisoprolol Carvédilol Céliprolol Esmolol Labétalol Métoprolol Néбиволol Pindolol Propranolol
○ Inhibiteurs calciques	Amlodipine Barnidipine Féлодипине Isradipine Lacidipine Lercanidipine Nicardipine Nifédipine Nimodipine Nisoldipine Nitrendipine Vérapamil Diltiazem
○ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Bénazepril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Quinapril Ramipril Zofénopril
○ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II	Candésartan Eprosartan Irbésartan Losartan Olmésartan Telmisartan Valsartan
○ Antihypertenseurs à action centrale	Moxonidine
○ Inhibiteurs de la rénine	Aliskiren

Table 1

Les produits suivants sont exclus de la recherche de littérature:  
Alphabloquants, diurétiques de l'anse, clonidine, méthyldopa

### 1.1.2.3 Comparaisons

Les comparaisons suivantes doivent être rapportées:

- Seuil de traitement
  - A une certaine pression artérielle, traitement vs pas de traitement ou placebo.
- Cible de traitement
  - Le traitement pour obtenir une certaine cible de pression artérielle (contrôle strict) versus un autre traitement pour obtenir une autre cible de pression artérielle (contrôle "habituel", moins stricte)<sup>2</sup>.

Traitement antihypertenseur: choix du médicament

Diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants, antagonistes du calcium, inhibiteurs-ECA, ARAlI versus placebo ou versus un autre médicament de cette liste. Pas de comparaison au sein d'une classe, excepté pour les diurétiques thiazidiques ou de type thiazidique.

- Monothérapie versus thérapie combinée comme traitement initial antihypertenseur
- Augmentation de la monothérapie versus ajout d'une seconde molécule si la cible n'est pas atteinte
- Ajouter un médicament spécifique à un traitement existant versus ajouter un autre médicament à ce traitement existant (pas de limite quant au nombre de médicaments)
- La double inhibition du SRA ne doit pas être rapportée en détail (voir aussi la conférence de consensus sur l'insuffisance rénale de 2014)

### 1.1.2.4 Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation suivants doivent être rapportés dans les résultats des ECRs:

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>● Mortalité toutes causes</li><li>● Mortalité cardiovasculaire</li><li>● Maladie cardiovasculaire</li><li>● Maladie coronarienne</li><li>● AVC</li><li>● Insuffisance cardiaque</li><li>● Insuffisance rénale</li></ul> |
|---|

---

<sup>2</sup> "Strict", "habituel", "moins strict": tel que défini par les auteurs de l'étude

### 1.1.2.5 Critères pour les études

#### Méta-analyses et synthèses méthodiques

- Concordance entre la question abordée dans la publication et la problématique de notre recherche dans la littérature
- Synthèse méthodique
- Rapport systématique des résultats
- Inclusion d'essais contrôlés randomisés
- Rapport des critères d'évaluation d'intérêt

#### ECRs

- De préférence en double aveugle
- Durée: minimum 1 an
- Nombre minimum de participants: 100. Pour des études à bras multiples, nous avons regardé le nombre de participants dans les comparaisons qui étaient pertinentes pour cette synthèse de la littérature.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II)
- Les analyses de sous-groupes sont rapportées uniquement si elles étaient préspecifiées ou et si elles concernent une population d'intérêt pour la problématique que nous étudions

#### Études observationnelles (pour les questions de seuil et de cible de pression artérielle)

- Large cohortes (>1000 participants)
- Puisque NICE 2011 inclut aussi des analyses post-hoc d'ECRs comme preuves pour la cible et le seuil de pression artérielle, nous ferons pareil (nous les considérerons de la même façon qu'une étude observationnelle)

#### Autres sources concernant la sécurité et le dosage

- Centre Belge d'Information pharmacothérapeutique (CBIP), Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas.

#### Certaines publications sont exclues pour des raisons pratiques:

- Publications non-disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en d'autres langues que néerlandais, français, anglais ou allemand.

### 1.1.2.6 Guides de pratique Clinique (GPC)

Uniquement les GPC évoquant des niveaux de preuves / recommandation.

Uniquement les GPC à partir de 2010.

Les GPC sont sélectionnés en concertation avec le comité d'organisation et sur base de leur pertinence pour la situation belge.

Sommaire des points communs et des contradictions.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera aussi si le guide de pratique clinique a été réalisé en collaboration avec d'autres professions paramédicales (pharmaciens, infirmiers,...ou des représentants de patients), et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Chaque GPC sera évalué sur base de la Grille AGREE, avec une attention particulière pour les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les niveaux de preuves et de recommandations. Pour évaluer la rigueur d'élaboration des GPC, les GPC ont été évalués pour le domaine « Rigueur d'élaboration » de la Grille AGREE II. Des information plus détaillées peuvent être trouvées sur <http://www.agreetrust.org/>. (1)

Le tableau 1 résume les éléments qui sont évalués dans la Grille AGREE II pour ce domaine.(1)

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table 2: . Items assessed by the domain "Rigour of development" in AgreeII score.

Le score des domaines est calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine.

Le score du domaine "Rigueur d'élaboration" peut être employé pour évaluer les méthodes utilisées dans le développement des GPC, mais la prudence est de mise car ce score contient aussi un facteur subjectif et il est donc discutable. Dans le chapitre sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque GPC.

## 1.2 Stratégie de recherche

### 1.2.1 Principes de recherche systématique

En procédant par paliers, nous avons fait une recherche systématique de la littérature pertinente.

- Dans un premier temps, nous avons consulté les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui en plus les commentent, comme Clinical Evidence. Nous avons consulté les guides de pratique clinique (guidelines) à la recherche de références pertinentes supplémentaires.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure dans des bases de données EBM fiables (NICE, AHRQ, the Cochrane Library,...) qui fournissaient des réponses à nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèse(s) méthodique(s) ont été sélectionnée(s) comme document(s) de base. A partir de celles-ci, des références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement.
- Dans un troisième temps, nous avons recherché de façon systématique les études randomisées et contrôlées (ECRs), les méta-analyses et synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherche des synthèses méthodiques sélectionnées.

Les banques de données électroniques suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Des recherches manuelles ont été effectuées à partir d'autres sources: les références bibliographiques données dans les publications pertinentes sur le sujet, l'index des publications disponibles à la bibliothèque de vzw Farmaka asbl, particulièrement des revues indépendantes qui sont membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) telles que le Geneesmiddelenbulletin (Pays-Bas), les Folia Pharmacotheapeutica (Belgique), la Revue Prescrire (France), Drug & Therapeutics Bulletin (Royaume-Uni), Therapeutics Letter (Canada), Formul R/info (Belgique), Arzneimittelbrief (Allemagne),....

Les guides de pratique clinique ou recommandations de bonne pratique ont été recherchés au départ des liens vers les « evidence-based guidelines », disponibles sur le site web de vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) et sur le site web du CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Ces sites comportent des liens vers des recommandations nationales et internationales les plus consultées, ainsi que des liens vers des 'moteurs de recherche de recommandations', tels que la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

## 1.2.2 1.1.2 Détails concernant la stratégie de recherche

Les synthèses méthodiques ou méta-analyses suivantes ont été sélectionnées en tant que documents sources:

### Hypertension primaire, avec ou sans facteurs de risque, patients âgés

- National Clinical Guideline Centre (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guideline 127. Methods, evidence, and recommendations, August 2011.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/evidence>
- NHS Evidence – provided by NICE. Hypertension: Evidence update 32. March 2013..  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/evidence>
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20, Feb 5. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.

### Hypertension et diabète de type 2

- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20, Feb 5. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.

### Hypertension et maladie coronarienne

- Skinner J. S., Cooper A. Clinical evidence. Secondary prevention on ischaemic cardiac events. 2011 (search may 2010)
- Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:549-68, May. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.02.016. + *previous editions*.  
(*incomplete source material*)

### Hypertension et insuffisance cardiaque, hypertension et AVC préalable

- Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:549-68, May. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.02.016. + *previous editions*.  
(*incomplete source material*)

### Hypertension et insuffisance rénale

- RIZIV-INAMI. The rational use of drugs in chronic kidney disease. Systematic literature review: full report. 2014 <http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx#.VajYu0Z8pYA>

Afin de retrouver les RCTs parues après la date de recherche des publications ci-dessus, une recherche systématique a été exécutée dans Pubmed. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Dans certains cas, quand les recherches systématiques n'étaient pas suffisantes (par exemple pas de recherche pour toutes les molécules), une recherche supplémentaire était conduite pour des RCTs datant d'avant la date de la recherche systématique sélectionnée.

Les détails de la stratégie de recherche peuvent être trouvés dans l'appendice I.

### **1.3 Procédure de sélection**

Deux chercheurs ont effectué la sélection des références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences ont été résolues en consensus après discussion. Nous avons effectué une première sélection des références sur base du titre et de l'abstract. Lorsque le titre ou l'abstract ne donnait pas une réponse suffisamment concluante sur l'inclusion, nous avons recherché et analysé la publication.

Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion pour les différents types d'études et décrit les populations pertinentes, les interventions, les critères d'évaluation et les critères des études.

## 1.4 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Afin d'évaluer la qualité des preuves disponibles, nous avons utilisé le système GRADE. Dans d'autres systèmes qui attribuent des « niveaux de preuves », les méta-analyses sont souvent perçues comme le plus haut niveau de preuve. Par contre, GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans la méta-analyse n'a pas d'importance pour la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Cela signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement dans toutes les études.

Le système GRADE (2) évalue les points suivants :

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Table 3 Items assessed by the GRADE system

Dans cette recherche de la littérature, l’item « publication bias », n’est pas coté et le système GRADE a été appliqué uniquement aux RCTs. Cette version adaptée du système GRADE évalue donc les points suivants:

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Table 4 GRADE system adapted by literature group

Lors de l'évaluation des différents items, nous avons suivi la méthode de travail suivante:

### **Study design**

Des RCTs et des études observationnelles sont repris dans cette recherche dans la littérature, mais le système GRADE a été appliqué uniquement aux RCTs.

### **Study quality**

*Pour évaluer la qualité méthodologique des RCTs, nous avons pris en compte les critères suivants.*

- Randomisation : Si la méthode consistant à générer une séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créé par ordinateur, partie de pile ou face, etc...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, numéro d'hospitalisationetc.) ?
- **Dissimulation de l'attribution** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale, etc.) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées, etc.) ?
- **Mise en aveugle**: Qui a été mis en aveugle ? Participants/personnel/évaluateurs Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif, etc.) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement**: Suivi, description des exclusions et abandons, ITT.
- **Notification sélective des critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCTs incluses dans la méta-analyse/synthèse méthodique.

### **Application dans GRADE:**

Des points étaient déduits si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque élevé de biais pour un critère de jugement spécifique.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne réduira pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif tel que la douleur ; dès lors, un point sera déduit pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais, de sorte qu'un point sera déduit dans un tel cas.

### **Consistency**

Une bonne « consistency » signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou convergent. S'il n'y a qu'une étude de disponible, « consistency » ne peut être évalué. Ceci est mentionné dans le rapport de synthèse comme « NA » (not applicable).

« Consistency » est apprécié par le groupe bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles.

- Signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte: si par exemple un effet statistiquement significatif est obtenu dans 3 études et est confirmé dans 2 autres études par un résultat dans la même direction mais non significatif statistiquement, alors ces résultats sont appelés « consistant ».
- Pertinence clinique: si par exemple 3 études trouvent une différence non significative et une 4<sup>e</sup> étude trouve un résultat statistiquement significatif, mais peu pertinent cliniquement, ces résultats sont appelés « consistant ».
- Pour les méta-analyses : hétérogénéité statistique démontrée Dans le rapport NICE, l'hétérogénéité statistique a été évaluée sur la base du test du chi carré, avec  $p < 0,1$ , ou sur la base d'un test d'incohérence  $I^2$  de  $> 50\%$  afin de mettre en évidence une hétérogénéité significative (3)

### **Directness**

Ceci concerne le pouvoir de généraliser les données vers la population réelle (validité externe). Donc, des points peuvent être déduits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe contrôle ou les critères de jugement en question ne sont pas pertinents. Un point est également déduit en cas de comparaisons indirectes.

### **Imprecision**

Si des synthèses méthodiques ou méta-analyses sont incluses, reprenant à leur tour des études comptant moins de 40 patients par bras d'étude (pour une étude de permutation : moins de 40 patients pour l'étude complète), 1 point est alors déduit pour cause « d'imprécision ».

Pour les méta-analyses et lorsqu'il n'y a qu'une seule étude : un point est déduit en cas de puissance insuffisante (dépend aussi de la taille de l'échantillon).

### **Appliquer le système GRADE quand il y a beaucoup d'études pour un seul critère de jugement**

Des points sont déduits uniquement si les erreurs méthodologiques influencent fortement le résultat. Si, par exemple, 1 étude de mauvaise qualité confirme les avis de 2 grandes études de bonne qualité, aucun point n'est déduit.

Pour davantage d'informations, veuillez consulter le site <http://www.gradeworkinggroup.org>

## 1.5 Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend par question de recherche :

- Résumé (exhaustif) des guides de pratique et des manuels sélectionnés
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques et/ou des RCTs sur lesquels se basent les réponses
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (en anglais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Le rapport de synthèse comprend par question de recherche :

- Résumé (abrégé) des guides de pratique et des manuels sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (français / néerlandais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées lors de discussions entre les auteurs de la recherche de la littérature et le comité de lecture du groupe bibliographique.

## References

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

## 2 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

### 2.1.1 Comorbidité

Les critères de sélection des populations des différentes études sont fort variés. Certaines études ont été menées sur des patients avec hypertension et une comorbidité, d'autres études sur des patients avec hypertension mais sans maladies cardiovasculaires ou non-cardiovasculaires. Souvent un facteur de risque supplémentaire (provenant d'une liste prédéfinie de facteurs ou de comorbidités) était requis, par exemple diabète, ou infarctus du myocarde, ou AVC. Ceci représente des populations mixtes à haut risque.

Quand les analyses de sous-groupes étaient préspecifiées, elles portaient souvent sur les patients avec et sans diabète, maladie rénale, ou d'après l'âge.

Il y a peu d'études avec des patients souffrant d'hypertension primaire sans comorbidités. Les méta-analyses rassemblent souvent aussi bien des études avec des patients à haut risque que des études avec des patients à bas risque cardiovasculaire (prévention primaire dans les deux cas) et des patients avec une anamnèse d'accidents cardio-vasculaires. Il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats pour le patient individuel.

Il faut également noter que la plupart du temps un médicament antihypertenseur s'inscrit dans une polymédication (souvent différents médicaments sont nécessaires pour obtenir les chiffres de pression artérielle souhaités). Lorsqu'une thérapie antihypertensive est initiée, il est aussi courant que le patient prenne déjà d'autres médicaments, ou que dans le courant de sa vie, il finisse par prendre plus que uniquement les médicaments antihypertenseurs.

### 2.1.2 Race

La race d'un patient peut parfois avoir un impact sur la stratégie thérapeutique à adopter. Cela s'est vu notamment avec les patients de race noire, pour lesquels le GPC de NICE<sup>1</sup> fait une distinction. Souvent la race des participants est mentionnée, et certaines études ont été faites chez des patients d'une race uniquement, mais la plupart du temps la population est mixte.

Il est à noter que quelques unes des grandes études incluses dans notre recherche de la littérature sont faites chez des populations asiatiques, ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats. Il n'est pas clair si ces résultats peuvent être extrapolés vers une population belge sans plus, ou si une certaine prudence est de mise.

### 2.1.3 Inhibition double du système rénine-angiotensine

Suite aux informations provenant de la conférence de consensus sur l'insuffisance rénale de 2014, le comité d'organisation n'a pas demandé un rapport détaillé sur l'inhibition double du système rénine-angiotensine. Les conclusions de la conférence de consensus de 2014 sur l'insuffisance rénale ont montré que bien qu'il y ait une amélioration au niveau de la protéinurie, il y a de nombreuses preuves que la double inhibition cause des dommages significatifs sans aucun bénéfice en termes de mortalité ou de fonction rénale.

#### 2.1.4 Traitement de personnes avec hypertension résistante

Il existe des études sur la thérapie de l'hypertension résistante et sur les régimes médicamenteux avec 3 ou 4 molécules. Nous avons cependant trouvé ces études de courte durée et elles ne rapportent que des critères d'évaluation clinique intermédiaires, comme par exemple le changement de pression artérielle. Nous n'avons trouvé aucune étude rapportant des critères d'évaluation clinique forts, donc nous n'avons inclus aucune étude concernant cette population.

#### 2.1.5 Essais cliniques sur des populations mixtes hypertendues/normotendues

Notre recherche de la littérature se focalise sur des patients souffrant d'hypertension, cela se reflète dans les critères de recherche employés pour Medline. Les deux études systématiques que nous employons comme documents-sources ont les mêmes critères d'inclusion que nous : uniquement des essais avec des populations 100% hypertendues. Cela dit, certaines interventions dans des sous-groupes spécifiques (patients diabétiques, post-infarctus du myocarde, etc.) n'ont pas été étudiées dans des populations 100% hypertendues. La raison de cette limite est que certains médicaments antihypertenseurs sont aussi employés pour traiter ces pathologies, indépendamment de la pression artérielle initiale, car on a prouvé qu'ils faisaient baisser la mortalité ou augmentaient la durée de survie.

Parfois ces études sont pertinentes pour certaines questions cliniques ou pour des questions du jury car elles apportent une information indirecte sur le choix d'antihypertenseurs dans une population spécifique.

Certains des guides de pratiques inclus dans notre revue de la littérature se basent sur ces preuves indirectes pour leurs recommandations. Dans le cas où ces essais dans des populations qui ne sont pas 100% hypertendues sont d'intérêt, ils sont mentionnés brièvement et les résultats principaux sont exposés, mais ils ne sont pas analysés en détail car ils sortent du cadre de cette revue de la littérature.

Le critère pour rapporter les résultats de ces études est le suivant: des essais cliniques dans lesquels une population mixte - comprenant des patients hypertendus et normotendus - est étudiée, qui examine une comparaison nous intéressant, avec un groupe à risque ou avec un sous-groupe d'intérêt, et qui rapportent des résultats concernant le sous-groupe des patients hypertendus. Ceci ne peut pas être et ne sera pas une liste complète des études dans ces populations mixtes, mais cela permet de donner malgré tout une idée au lecteur de la raison pour laquelle un guide de pratique préfère un médicament plutôt qu'un autre.

#### 2.1.6 Insuffisance cardiaque

Nous avons trouvé peu, voire pas d'études dans des populations hypertendues et avec une insuffisance cardiaque. Les guides de pratique recommandent certains médicaments (inhibiteurs ACE, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, bêta-bloquants, diurétiques, ...) pour le traitement de l'hypertension en cas d'insuffisance cardiaque ; ces recommandations sont basées sur :

- Des études dans des populations hypertendues sans insuffisance cardiaque qui examinent le critère d'évaluation clinique « insuffisance cardiaque ». (par exemple les études avec des diurétiques).
- Des études qui évaluent ces médicaments chez des patients avec une insuffisance cardiaque, mais pas nécessairement hypertendus. Ces études-là sont donc des études sur des médicaments qui améliorent le pronostic d'insuffisance cardiaque (morbidité – mortalité).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque est un problème complexe qui mérite une recherche approfondie. Vu que cette revue de la littérature se focalise non pas sur l'insuffisance cardiaque mais sur l'hypertension, commenter ces études nous mènerait trop loin.

## 2.2 Comparaisons

### 2.2.1 Cibles

Nous avons inclus des études qui évaluent les cibles de pression artérielle de différentes façons. Certaines études comparent directement deux cibles de pression artérielle en répartissant les participants aléatoirement dans des groupes avec des cibles différentes (par exemple <140 mmHg ou < 130 mmHg), peu importe la pression artérielle qui sera finalement obtenue. Le choix de la cible et les différentes stratégies pour atteindre ce but (choix des médicaments, intensification du traitement par l'emploi de plusieurs molécules ou en augmentant une molécule, etc.) peuvent avoir une influence sur les critères d'évaluation.

Certaines études ont comparé le risque associé à certaines valeurs de pression artérielle qui ont effectivement été atteintes dans l'étude. Ces études sont souvent observationnelles ou sont des analyses post-hoc des pressions obtenues dans les essais cliniques. Les études observationnelles sont sujettes au biais de sélection et à d'autres facteurs de confusion. Dans le cas d'un essai clinique qui considère la pression artérielle obtenue comme critère d'évaluation, plutôt que la cible de pression artérielle attribuée au départ, l'interprétation peut être trompeuse. Cette méthode néglige les principes de randomisation et l'analyse en intention de traiter. La cohorte qui obtient la pression artérielle la plus basse peut très bien être une population qui est différente (par ex. cohorte avec une pression artérielle plus basse de base, une meilleure observance, des patients chez qui la pression est plus facilement diminuée) de la cohorte qui a obtenu la pression plus élevée<sup>4</sup>.

De plus, comme les paramètres dans les études ne reproduisent pas toujours de façon fidèle la réalité clinique, il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus à tous les patients, et leur pertinence clinique est limitée<sup>5</sup>.

Certaines études ciblent une pression artérielle définie, mais comparent les risques associés au traitement versus les risques sans traitement. Ces études ne peuvent pas nous aider à conclure si la cible de pression artérielle est la cible idéale, mais uniquement si cette cible peut être atteinte en sécurité.

### 2.2.2 Note sur les essais comparatifs

Comme dit NICE 2011<sup>1</sup>:

“La plupart des études comparatives comprennent une ou plusieurs classes de médicaments dans chaque volet du traitement, avec une administration du traitement de manière échelonnée. Un médicament antihypertenseur est administré et ensuite suivi de :

- une augmentation du dosage de ce premier médicament et/ou
- l'ajout d'un deuxième médicament si la cible de pression artérielle n'est pas atteinte avec uniquement le premier médicament.

Tous les résultats doivent donc être interprétés comme l'efficacité et la tolérance de chaque médicament unique en tant qu'échelon initial dans un traitement et un régime médicamenteux plus large.”

L'arsenal thérapeutique contre l'hypertension est vaste, avec différentes catégories de médicaments, et au sein de ces catégories, différents médicaments. Les combinaisons possibles pour les essais comparatifs – comparant donc une molécule avec une autre – sont nombreuses, et encore plus

lorsque deux molécules sont comparées en association. En outre, il y a relativement peu d'essais de ce genre. Une série de comparaisons n'ont donc pas été explorées.

## 2.3 Critères d'évaluation

Le comité d'organisation a demandé à ce que nous ne rapportions que les critères d'évaluation clinique forts.

Ces critères d'évaluation clinique forts sont par exemple la mortalité, les AVC ou les infarctus du myocarde. Les critères d'évaluation clinique intermédiaires sont par exemple la diminution de la pression artérielle. Les critères forts sont moins susceptibles d'être influencés par des facteurs tels que l'absence du respect du secret d'attribution, une randomisation inadéquate ou l'évaluation par le chercheur. C'est important surtout au vu des nombreuses études ouvertes, ou études ouvertes avec évaluation en insu (« *open label with blinded endpoint assessment* »).

### 2.3.1 Mesure de la pression artérielle

Il y a de nombreuses façons de mesurer la pression artérielle: mesure dans le cabinet du médecin (auscultatoire ou oscillométrique), mesure à domicile, surveillance ambulatoire,... La technique employée peut influencer la pression artérielle enregistrée, et peut donc être une source d'hétérogénéité entre études. La plupart des études emploient des mesures dans le cabinet du médecin, mais certaines emploient un monitoring à domicile.

### 2.3.2 Critères d'évaluation composites

Beaucoup d'études emploient des critères d'évaluation composites afin de limiter l'ampleur de l'étude ou le temps de suivi. Un critère d'évaluation composite utile est constitué de différents composants qui sont tous d'importance égale pour le patient, et l'effet attendu de l'intervention devrait être similaire. Il est important de noter que ces critères composites doivent être clairement définis dans le protocole et ne peuvent pas être adaptés en cours d'étude<sup>5</sup>.

Il y a beaucoup d'hétérogénéité en ce qui concerne les critères d'évaluation composites dans les études sélectionnées dans cette revue de la littérature. Leur interprétation se doit donc d'être prudente, en tenant compte des facteurs décrits ci-dessus.

### 2.3.3 Effets indésirables

Beaucoup d'essais rapportent les effets secondaires, ou les abandons pour cause d'effets indésirables. Les effets indésirables rapportés dépendent fort des médicaments employés dans l'étude, et ne sont donc pas les mêmes pour toutes les études comparatives. La plupart des études employaient également plusieurs médicaments ou un système par paliers pour atteindre la pression artérielle souhaitée. D'autres médicaments (donc autres que ceux de la comparaison investiguée par l'étude) peuvent aussi avoir eu un effet sur les effets indésirables rapportés.

## 2.4 Interprétation des résultats

### 2.4.1 Statistiquement significatif – cliniquement pertinent

Souvent l'objectif principal d'un essai clinique est d'établir si un traitement est significativement mieux qu'un comparateur (placebo ou autre traitement).

Cependant, certaines différences peuvent être statistiquement significatives en raison d'un large échantillon, mais la pertinence clinique peut rester faible malgré tout. Si le risque ne diminue que de très peu, la pertinence clinique pour l'individu peut être faible.

Il est difficile de dire ce qui constitue une frontière pour la pertinence clinique, cela dépend de la gravité de l'évènement qui est ainsi évité et le bénéfice doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables du traitement. Une évaluation risque-bénéfice doit comprendre une évaluation de l'ampleur d'effet du traitement ou des effets indésirables, du coût du traitement (et des choix sociétaux qui en dépendent) et aussi de la notion de médicalisation d'une population relativement saine. Beaucoup de ces facteurs ne sont pas bien étudiés ou sont difficiles à quantifier.

D'autres facteurs qui contribuent à l'estimation de la pertinence clinique sont l'applicabilité générale des résultats de l'étude.

- Est-ce que la population de l'étude représente le patient individuel qui nous voulons traiter ?
- Est-ce qu'une durée de quelques années (temps de l'étude) représente correctement l'usage à vie d'un médicament ?
- Est-ce que l'observance dans la population en général représente bien l'observance constatée dans l'étude ?

#### 2.4.2 Études observationnelles

Pour évaluer le seuil de traitement et les cibles de pression artérielle, nous avons inclus les résultats d'études observationnelles.

Une étude observationnelle ne peut pas donner de lien de cause à effet, elle peut juste établir une association entre un traitement et un résultat spécifique. La qualité de preuve d'après GRADE pour les études observationnelles est LOW (« bas ») par défaut, bien qu'il soit possible d'augmenter ou de diminuer cette qualité en suivant certaines règles.

#### 2.4.3 Analyses post-hoc

Pour certaines populations, les études disponibles sont de très mauvaise qualité, par exemple quand il s'agit surtout d'analyses post-hoc. Ces analyses post-hoc ne garantissent pas que la randomisation soit préservée et que les groupes soient suffisamment grands pour pouvoir en tirer des conclusions. Pour cette raison, les analyses post-hoc sont rapportées dans cette revue de la même manière que les données observationnelles.

Quelques fois des analyses de sous-groupes préspecifiés ont été trouvées, mais aucune correction ne fut faite pour l'emploi de multiples comparaisons. La prudence est de mise lors de l'interprétation de ces analyses, car avec le nombre d'analyses de sous-groupe effectuées, la chance qu'un résultat significatif soit dû au hasard augmente<sup>8,9</sup>.

#### References

1. National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults. 2011.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20.

3. Arguedas J., Leiva V., Wright J. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
4. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014 13(10); 129 – 129
5. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009 8(4); 56 – 5
6. Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases.* 2001;44(3):155-67.
7. Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.
8. Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. *Minerva* 2006;5:154.
9. Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.

### 3 Guides de pratique

#### 3.1 Informations générales concernant les guides de pratique

##### 3.1.1 Guides de pratique sélectionnés

Les guides de pratique sélectionnés et les abréviations utilisées dans ce rapport se trouvent dans la Table 5. Le guide de pratique NVDPA CV risk a été sélectionné uniquement pour le paragraphe concernant l'adhésion des patients au traitement.

Abréviation	Guide de pratique
<b>CHEP Hypertension 2015(4)</b>	The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension
<b>Domus Medica Hypertension 2009(5) and update 2013(6)</b>	Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie (herziening) 2009 en opvolgrapport 2013
<b>ESH/ESC Hypertension 2013(7)</b>	ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension - 2013
<b>JNC-8 Hypertension 2014(8)</b>	2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults - Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)
<b>NICE Hypertension 2011(3)</b>	NICE - The clinical management of primary hypertension in adults 2011 and Evidence update 2013
<b>NVDPA CV risk 2012(9)</b>	National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.

Table 5: guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations dans ce rapport.

Les recommandations des guides de pratique suivants sont citées car certains de ceux-ci ont été initialement sélectionnés :

Abréviation	Guide de pratique
<b>Domus Medica Heart failure 2011(10)</b>	Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen - 2011
<b>Domus Medica – CNI 2012(11)</b>	Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - 2012(11)
<b>NICE CKD 2014(12)</b>	NICE - Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care

Table 6: Guides de pratique référencés par les guides de pratique sélectionnés

Le guide de pratique "NICE Hypertension 2011" fait référence au guide de pratique "NICE – Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction (2013) (NICE CG48)" dans la section sur le traitement de l'hypertension après un infarctus du myocarde. Cependant, le GPC NICE CG84 renvoie au guide de pratique NICE Hypertension pour cette

section. Par conséquent, le guide de pratique de NICE sur l'infarctus du myocarde n'est pas commenté séparément dans ce document.

### 3.1.2 Grades of recommendation

Les tableaux Table 7 à Table 13 mentionnent les Levels of evidence (niveaux de preuve) et les Grades of recommendation (degrés de recommandation), définis pour chaque guide de pratique.

<b>CHEP Hypertension 2015(4)</b>		
<b>Grades of recommendation</b>	No grades of recommendation. The CHEP does not use these terms because all CHEP recommendations are considered to be 'strong' in nature (ie, CHEP refrains from making 'weak' recommendations).	
<b>Levels of evidence</b>	A	Recommendations are based on randomized trials (or systematic reviews of trials) with high levels of internal validity and statistical precision, and for which the study results can be directly applied to patients because of similar clinical characteristics and the clinical relevance of the study outcomes.
	B	Recommendations are based on randomized trials, systematic reviews or pre-specified subgroup analyses of randomized trials that have lower precision, or there is a need to extrapolate from studies because of differing populations or reporting of validated intermediate/surrogate outcomes rather than clinically important outcomes.
	C	Recommendations are based on trials that have lower levels of internal validity and/or precision, or trials reporting unvalidated surrogate outcomes, or results from non-randomized observational studies.
	D	Recommendations are based on expert opinion alone

Table 7: Levels of evidence – Grades of recommendation du guide de pratique CHEP.

<b>Domus Medica Hypertensie 2009(5) en opvolgrapport 2013(6); Domus Medica Heart failure 2011; Domus Medica CNI 2012</b>		
<b>Grades of recommendation</b>	1	Strong recommendation; Benefits clearly outweigh harms or risks
	2	Weak recommendation; Balance between benefits and harms or risks OR uncertain balance between benefits and harms or risks; possibly balanced
<b>Levels of evidence</b>	A	RCT's without limitations or very convincing evidence from observational studies
	B	RCT's with limitations or strong evidence from observational studies
	C	Observational studies or case studies

Table 8: Levels of evidence – Grades of recommendation du guide de pratique Domus Medica.

<b>ESH/ESC Hypertension 2013(7)</b>			
<b>Grades of recommendation</b>	Class	Definition	Suggested wording to use
	I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated

	II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended
<b>Levels of evidence</b>	A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.	
	B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.	
	C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.	

Table 9: Levels of evidence – Grades of recommendation du guide de pratique ESH/ESC Hypertension.

<b>JNC-8 Hypertension 2014(8)</b>		
<b>Grades of recommendation</b>	A	Strong Recommendation There is high certainty based on evidence that the net benefit is substantial.
	B	Moderate Recommendation There is moderate certainty based on evidence that the net benefit is moderate to substantial or there is high certainty that the net benefit is moderate.
	C	Weak Recommendation There is at least moderate certainty based on evidence that there is a small net benefit.
	D	Recommendation against There is at least moderate certainty based on evidence that it has no net benefit or that risks/harms outweigh benefits.
	E	Expert Opinion (“There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting, but this is what the committee recommends.”) Net benefit is unclear. Balance of benefits and harms cannot be determined because of no evidence, insufficient evidence, unclear evidence, or conflicting evidence, but the committee thought it was important to provide clinical guidance and make a recommendation. Further research is recommended in this area.
	N	No Recommendation for or against (“There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting.”) Net benefit is unclear. Balance of benefits and harms cannot be determined because of no evidence, insufficient evidence, unclear evidence, or conflicting

		evidence, and the committee thought no recommendation should be made. Further research is recommended in this area.
<b>Levels of evidence</b>	High	Well-designed, well-executed RCTs that adequately represent populations to which the results are applied and directly assess effects on health outcomes Well-conducted meta-analyses of such studies Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
	Moderate	RCTs with minor limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Well-designed, well-executed non-randomized controlled studies and well-designed, well-executed observational studies Well-conducted meta-analyses of such studies Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
	Low	RCTs with major limitations Non-randomized controlled studies and observational studies with major limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Uncontrolled clinical observations without an appropriate comparison group (eg, case series, case reports) Physiological studies in humans Meta-analyses of such studies Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Table 10: Levels of evidence – Grades of recommendation du guide de pratique JNC-8 2014 Hypertension

<b>NICE Hypertension 2011(3)</b>		
<b>No grades of recommendation</b>		
<b>Levels of evidence</b>	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
	Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
	Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Table 11: Levels of evidence – Grades of recommendation du guide de pratique NICE 2011 Hypertension

<b>NVDPA CV risk 2012(9)</b>		
<b>Grades of recommendation</b>	A	Body of evidence can be trusted to guide practice

	B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
	C	Body of evidence provides some support for recommendation but care should be taken in its application
	D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
<b>Additional guidance/ Levels of evidence</b>	CBR	Consensus-based recommendations: developed by the guidelines expert working group when a systematic review of the evidence found either an absence of direct evidence which answered the clinical question or poor quality evidence, which was deemed not to be strong enough to formulate an evidence-based recommendation.
	PP	Practice points: developed by the guidelines expert working group where a systematic review had not been conducted but there was a need to provide practical guidance to support the implementation of the evidence-based and/or consensus-based recommendations.

Table 12: Levels of evidence – Grades of recommendation du guide de pratique NVDPA CV risk 2012.

<b>NICE CKD 2014(12)</b>		
<b>Grades of recommendation</b>	Interventions that must (or must not) be used	If there is a legal duty to apply the recommendation or occasionally if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Interventions that should (or should not) be used (strong recommendation) “offer”; “refer”; “advise”	For the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. Similar forms of words (for example, 'Do not offer...') are used when they are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.
	Interventions that could be used	An intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences.
<b>Levels of evidence</b>	High	Future research unlikely to change confidence in estimate of effect.
	Moderate	Further research likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate.
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.
	Very Low	The estimate of effect is very uncertain.

Table 13: Levels of evidence – Grades of recommendation du guide de pratique NICE CKD 2014.

### 3.1.3 Grille Agree II

Des informations sur ce score peuvent être consultées dans la rubrique « méthodologie ».

Un résumé des items évalués dans le domaine « Rigueur d'élaboration » par le groupe de littérature pour chaque guide de pratique peut être trouvé dans la Table 14. Le score total du domaine est aussi rapporté dans le tableau.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
CHEP Hypertension 2015(4)	6	5	6	6	6	6	4	7	46	82%
Domus Medica Hypertension 2009(5) and update 2013(6)	5	4	3	4	5	7	6	7	41	73%
ESH/ESC Hypertension 2013(7)	1	2	6	2	3	7	6	1	28	50%
JNC-8 Hypertension 2014(8)	7	7	6	6	5	7	7	1	46	82%
NICE Hypertension 2011(3)	7	7	7	5	7	5	4	5	47	84%
NVDPA CV risk 2012(9)	7	7	5	5	5	7	4	5	45	80%
Domus Medica Heart failure 2011(10)	5	4	3	4	5	7	7	7	42	75%
Domus Medica – CNI 2012(11)	4	4	3	1	5	7	7	5	36	64%
NICE CKD 2014(12)	7	7	7	5	7	7	7	5	52	93%

Table 14: AGREE score of selected guidelines on item “Rigour of development”, see 1.1.2.6 for a description of the items.

### 3.1.4 Population – intervention – critères de jugement – groupe de développement – groupe cible

Pour une description des populations, des interventions et des critères de jugement pris en compte par les guides de pratique, veuillez-vous référer au rapport exhaustif. Vous y trouverez également des informations sur le groupe de développement et le groupe cible.

### 3.1.5 Méthode de rapport des recommandations et notes

Les recommandations formelles, avec des « grades of recommendation » ou des « levels of evidence » sont rapportées en **gras**.

Même si le guide de pratique NICE Hypertension 2011 n'a pas donné de grade à toutes ces recommandations, il détermine et apporte un “level of evidence” pour toutes les études menant à la recommandation finale. Pour cette raison, les recommandations provenant de NICE Hypertension 2011 sont également en **gras**.

Si un texte provient directement d'un guide de pratique, qui n'est pas gradé mais qui donne des informations supplémentaires pour clarifier les recommandations formelles, il est en *italique*.

Les commentaires du groupe de bibliographie sont écrits en texte « normal ».



## 3.2 Résumé des guides de pratique: Diagnostic (Comment l'hypertension est-elle définie?)

Les différents guides de pratique emploient des définitions de l'hypertension et de la pression artérielle normale légèrement différentes les unes des autres. Certains préfèrent n'employer que deux catégories, d'autres emploient jusqu'à 7 catégories différentes pour couvrir le spectre complet des valeurs de pression artérielle. La plupart des guides de pratique définissent l'hypertension comme  $\geq 140/90$  mmHg, chiffres mesurés dans le cabinet du médecin. À l'exception de CHEP, aucun niveau de preuve ("level of evidence") n'est donné pour ces définitions.

Définition de l'hypertension				
Guideline	Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
CHEP	High-normal	130-139 (OBPM)	And/or	85-89 (OBPM)
	High (hypertensive)	$\geq 140$ (OBPM) $\geq 135$ (AOBP, ABPM, HBPM) $\geq 130$ (ABPM24h)	And/or	$\geq 90$ (OBPM) $\geq 85$ (AOBP, ABPM, HBPM) $\geq 80$ (ABPM24h)
Domus	Hypertension	$\geq 140$	And/or	$\geq 90$
	Severe hypertension	$\geq 180$	And/or	$\geq 110$
	Isolated systolic hypertension	$\geq 140$	And	$< 90$
ESH/ESC	Optimal	$< 120$	And	$< 80$
	Normal	120-129	And/or	80-84
	High normal	130-139	And/or	85-89
	Grade 1 hypertension	140-159	And/or	90-99
	Grade 2 hypertension	160-179	And/or	100-109
	Grade 3 hypertension	$\geq 180$	And/or	$\geq 110$
	Isolated systolic hypertension	$\geq 140$	And	$< 90$
JNC-8	Hypertension	$\geq 140$	And/or	$\geq 90$
NICE	Grade 1 hypertension	140-159	And/or	90-99
	Grade 2 hypertension	$\geq 160$	And/or	100

Table 15: Summary of categories of blood pressure values, as defined by selected guidelines. OBPM= Office blood pressure measurement; AOBP= Ambulatory office blood pressure; ABPM= Ambulatory blood pressure measurement; HBPM= Home blood pressure measurement; ABPM24h= 24-hour ambulatory blood pressure measurement

## 3.3 Résumé des guides de pratique: Seuil (quand commencer le traitement)

### 3.3.1 Seuil de traitement pour les adultes souffrant d'hypertension primaire non-complicquée

La plupart des guides de pratique sont d'accord sur le fait que chez les patients adultes souffrant d'hypertension primaire non-complicquée, le traitement doit être initié en cas de pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 160$  mmHG et/ou de pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 100$  mmHg. Les deux guides de pratique qui se penchent sur le moment pour débiter le traitement suggèrent qu'il ne doit être commencé qu'après une période de plusieurs semaines d'interventions non-pharmacologiques. Ces guides de pratiques suggèrent également de commencer le traitement pharmacologique

immédiatement si les valeurs sont  $\geq 180/\geq 110$  mmHg. Le JNC-8 propose une valeur seuil de PAS  $\geq 140$  mmHg et/ou PAD  $\geq 90$  mmHg. ESH/ESC suggère de commencer le traitement pharmacologique à ce seuil seulement après des mois d'intervention non-pharmacologique. Aucun guide de pratique ne recommande de démarrer un traitement pour des valeurs inférieures à 140/90 mmHg.

Threshold						
Primary uncomplicated hypertension						
	AGREE	Systolic (mmHg)	OR	Diastolic (mmHg)	Timing	GoR/LoE
CHEP	82%	$\geq 160$		$\geq 100$	-	A
Domus	73%	$>180$		$>110$	immediately	1C
		160-179		100-109	After several weeks	1C
ESH/ESC	50%	$\geq 180$		$\geq 110$	immediately	IA
		160-179		100-109	After several weeks	IA
		140-159		90-99	After several months	IIaB
		130-139		85-89	NOT recommended	IIIA
JNC-8	82%	$\geq 140$		$\geq 90$	-	E
NICE	84%	$\geq 160$		$\geq 100$	-	NG

Table 16: Summary of BP thresholds in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.3.2 Seuil de traitement pour des adultes atteints d'hypertension, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire

Les guides de pratiques sont d'accord sur le fait que le seuil de traitement pour des personnes atteintes de lésions des organes cibles ou à risque cardiovasculaire est une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90mmHg. Le guide de pratique CHEP spécifie que pour ce seuil, le niveau de preuve est plus bas que pour un seuil de 160mmHg et plus.

Thresholds						
Organ damage or CV risk factors						
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/ LoE	OR	Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
CHEP	82%	140-160	C		$\geq 90$	A
		$>160$	A			
Domus*	73%	$>140$	1B		$>90$	1B
ESH/ESC	50%	$\geq 140$	IB		$\geq 90$	IB
NICE**	84%	$\geq 140$	NG		$\geq 90$	NG

Table 17: Summary of BP thresholds in patients with organ damage or cardiovascular risk factors in selected guidelines. \*if SCORE is  $>10\%$  \*\*if 10y CV risk is  $>20\%$  GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.3.3 Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés

Les guides de pratique ne sont pas d'accord pour le seuil auquel débiter le traitement de l'hypertension pour les personnes âgées. Le guide de pratique CHEP stipule que l'âge ne joue pas de rôle dans le choix d'un seuil, mais seuls les facteurs de risque cardiovasculaire. ESH/ESC stipule que pour les personnes  $\geq 65$  ans, le seuil est une PAS  $\geq 160$  mmHg, mais un seuil inférieur peut être pris en considération si le traitement est bien toléré et que le patient a moins de 80 ans. JNC-8 recommande un seuil de  $\geq 150/90$  mmHg pour tous les patients âgés de 60 ans ou plus.

Thresholds						
Elderly						
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE	
CHEP	82%	$\geq 160$	OR	$\geq 100$	All patients, regardless of age/ no organ damage, no CV risk factors	B
		$\geq 140$		$\geq 90$	All patients, regardless of age/ in presence of organ damage or CV risk factors	B
		$\geq 160$		-	$\geq 80$ y without diabetes or organ damage	C
ESH/ESC	50%	$\geq 160$		-	$\geq 65$ y	IA
		140-159		-	If well tolerated and $< 80$ y	IIbC
JNC-8	82%	$\geq 150$		$\geq 90$	$\geq 60$ y	A

Table 18: Summary of BP thresholds in the elderly in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.3.4 Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète de type 2

La plupart des guides de pratique recommandent un seuil de 140/90 mmHg chez les diabétiques de type 2, à l'exception du guide de pratique CHEP, qui recommande un seuil de 130/80 mmHg.

Thresholds					
Type 2 diabetes					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
CHEP	82%	130	OR	80	C
ESH/ESC	50%	140		90	IB
JNC-8	84%	140		90	E
NICE	84%	140		90	NG

Table 19: Summary of BP thresholds in type 2 diabetics in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.3.5 Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale

Les guides de pratiques sont d'accord pour un seuil de 140/90 mmHg pour débiter un traitement antihypertenseur chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Thresholds					
Chronic kidney disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
ESH/ESC	50%	140	OR	90	IB

<b>JNC-8</b>	<b>84%</b>	140		90	E
<b>NICE</b>	<b>84%</b>	140		90	NG

Table 20: Summary of BP thresholds in chronic kidney disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.3.6 Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

ESH/ESC et NICE recommandent un seuil de 140/90 mmHg pour débuter un traitement antihypertenseur chez les patients atteints de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque ou ayant eu un AVC auparavant.

Thresholds					
Cardiovascular disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
<b>ESH/ESC</b>	<b>50%</b>	140	<b>OR</b>	90	IB
<b>NICE</b>	<b>84%</b>	140		90	NG

Table 21: Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.3.7 Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque

ESH/ESC et NICE recommandent un seuil de 140/90 mmHg pour débuter un traitement antihypertenseur chez les patients atteints de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque ou ayant eu un AVC auparavant.

Thresholds					
Cardiovascular disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
<b>ESH/ESC</b>	<b>50%</b>	140	<b>OR</b>	90	IB
<b>NICE</b>	<b>84%</b>	140		90	NG

Table 22: Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.3.8 Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC

ESH/ESC et NICE recommandent un seuil de 140/90 mmHg pour débuter un traitement antihypertenseur chez les patients atteints de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque ou ayant eu un AVC auparavant.

Thresholds					
Cardiovascular disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
<b>ESH/ESC</b>	<b>50%</b>	140	<b>OR</b>	90	IB
<b>NICE</b>	<b>84%</b>	140		90	NG

Table 23: Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

## 3.4 Résumé des guides de pratique: Cibles de traitement

### 3.4.1 Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension primaire non-complicquée

Chez les patients atteints d'hypertension primaire non-complicquée, la cible de traitement est une pression artérielle <140/90mmHg dans tous les guides de pratique.

Targets					
Primary uncomplicated hypertension					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	<140	C	<90	A
Domus	73%	<140	1B	<90	1B
ESH/ESC	50%	<140	IB	<90	IA
JNC-8	82%	<140	E	<90	A for ages 30-59 E for ages 18-29
NICE	84%	<140	NG	<90	NG

Table 24: Summary of BP targets in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.4.2 Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension, avec ou sans facteurs de risque additionnels

La cible de pression artérielle pour les patients avec des risques cardiovasculaires supplémentaires n'est spécifié que dans un des guides de pratique sélectionnés. Cette cible est <140/90mmHg

Cibles					
Primary uncomplicated hypertension					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
ESH/ESC	50%	<140	IB	<90	IA

Table 25: Summary of BP targets in people with cardiovascular risk factors in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.4.3 Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés

La plupart des guides de pratiques sont d'accord que chez les personnes très âgées (80 ans ou plus), la cible de traitement est une pression artérielle systolique <150 mmHg. Pour les patients âgés (60/65 à 80 ans), les cibles de traitement vont de <150 à <140 mmHg dans les différents guides de pratique. La plupart des guides de pratique préconisent de prendre en compte la santé générale et la tolérance du traitement lors du choix de la cible de traitement chez les personnes âgées.

Target					
Elderly					
	AGREE	Population	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	≥80y	<150	-	C
Domus	73%	>80y and healthy without	150	80	2B

		important comorbidities			
<b>ESH/ESC</b>	50%	Elderly <80y	150-140	-	IA
		Fit elderly <80y	<140		IIbC
		Fragile elderly	Adapted to individual tolerability		IIbC
		>80y in good physical and mental conditions	150-140		IB
<b>JNC-8</b>	82%	≥60y	<150	<90	A
<b>NICE</b>	84%	≥80y	<150	<90	NG

Table 26: Summary of BP targets in the elderly in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.4.4 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète type 2

ESH/ESC et JNC-8 recommandent une cible de traitement de <140 mmHg chez les adultes atteints de diabète type 2, alors que CHEP et Domus Medica recommandent une cible plus basse (<130 ou <125 mmHg, selon la présence ou non de néphropathie). Les cibles diastoliques diffèrent entre guides de pratique, allant de <90 à <80 mmHg ou même 75 mmHg en cas de néphropathie.

Cibles						
Type 2 diabetes						
	AGREE		Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	82%	-	<130	C	<80	A
<b>Domus</b>	73%	Without nephropathy	130	1B	80	1B
		With nephropathy	125	1B	75	1B
<b>ESH/ESC</b>	50%	-	<140	IA	<85	IA
<b>JNC-8</b>	82%	-	<140	E	<90	E

Table 27: Summary of BP targets in type 2 diabetics in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.4.5 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale

Chez les patients non-diabétiques atteints d'insuffisance rénale sans protéinurie manifeste, les guides de pratique sont d'accord pour une cible de <140/90 mmHg, à l'exception du guide Domus Medica Hypertension 2009, où la cible de traitement est 130/80 mmHg.

Chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale, ESH/ESC recommande une cible de traitement de <140/85 mmHg, alors que NICE recommande une cible plus stricte de <130/80mmHg pour cette population.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale avec protéinurie manifeste, les cibles de traitement diffèrent entre les guides de pratique: PAS <130 à <125 mmHg et PAD de <90 à <75 mmHg.

Targets						
Chronic kidney disease						
	AGREE		Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE

<b>CHEP</b>	82%	Non-diabetic	<140	B	<90	B
<b>Domus</b>	73%	Without proteinuria	130	1B	80	1B
		With proteinuria	<125	1B	<75	1B
<b>ESH/ESC</b>	50%	Non-diabetic	<140	IIaB	<90	IA
		Diabetic	<140	IIaB	<85	IA
		Overt proteinuria	<130	IIbB	<90	IA
<b>JNC-8</b>	82%	-	<140	E	<90	E
<b>Domus CNI</b>	64%	-	120-139	1B	60-89	1B
<b>NICE CKD</b>	93%	-	120-139	NG	<90	NG
		Diabetic or ACR of $\geq 70$ mg/mmol	120-129	NG	<80	NG

Table 28: Summary of BP targets in chronic kidney disease in selected guidelines. ACR= Albumin/creatinine ratio. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.4.6 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

ESH/ESC recommande une cible de traitement de <140/90 mmHg chez les patients atteints de maladie coronarienne. Le guide CHEP avertit qu'il faut éviter de diminuer la pression diastolique sous 60 mmHg dans cette population.

Targets					
Coronary disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	82%	-	-	Be cautious when PAD is $\leq 60$ mm Hg	D
<b>ESH/ESC</b>	50%	<140	IIaB	<90	IA

Table 29: Summary of BP targets in coronary disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

### 3.4.7 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque

Aucun des guides de pratique n'a spécifié de cible de traitement pour cette population.

### 3.4.8 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC

Aussi bien CHEP que ESH/ESC recommandent une cible de traitement de <140/90 mmHg chez les patients ayant fait un AVC.

Targets					
Previous stroke					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	82%	<140	C	<90	C
<b>ESH/ESC</b>	50%	<140	IIaB	<90	IA

Table 30: Summary of BP targets in patients with previous stroke in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

## 3.5 Résumé des guides de pratique: Traitement antihypertenseur

### 3.5.1 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'hypertension primaire non-complicquée

Comme traitement initial chez les patients atteints d'hypertension primaire non-complicquée, CHEP, Domus Medica et ESH/ESC recommandent de faire un choix entre les 5 classes principales (diurétiques, bêta-bloquants, inhibiteurs ACE, ARAII, antagonistes du calcium), avec une préférence pour les diurétiques thiazides/de type thiazidiques comme premier choix pour deux guides de pratique. JNC-8 ne recommande que 4 classes et exclut les bêta-bloquants. NICE recommande un IECA ou un ARAII comme premier choix pour les patients âgés de moins de 55 ans, et un antagoniste du calcium (ou thiazidique si un antagoniste du calcium n'est pas avisé) pour les patients de plus de 55 ans.

Deux guides de pratique recommandent d'évaluer s'il est possible d'initier une combinaison de deux médicaments dans les cas où la pression artérielle est très élevée.

Domus Medica recommande de soit augmenter le dosage médicament, soit d'ajouter un second médicament si la pression artérielle cible n'est pas atteinte après un mois.

Comme choix pour le second médicament, CHEP recommande n'importe quel médicament des cinq classes principales, là où la plupart des autres guides de pratique recommandent des combinaisons sans bêta-bloquant. NICE recommande uniquement la combinaison d'un antagoniste du calcium et d'un bloqueur du système rénine -angiotensine (soit un IECA, soit un ARA II).

Si une trithérapie est nécessaire, aussi bien JNC-8 que NICE recommandent une combinaison d'un antagoniste du calcium, d'un thiazide et d'un IECA ou un ARA II.

Si une quadrithérapie s'avère nécessaire, NICE recommande d'ajouter de la spironolactone à une combinaison: antagoniste du calcium +thiazide+ IECA/ ARA II.

Une combinaison d'un IECA et d'un ARA II n'est pas recommandée.

Deux guides de pratique offrent des recommandations spécifiques pour les patients avec une hypertension systolique isolée. Pour cette population, CHEP recommande de choisir entre un thiazide / diurétique de type thiazidique, un antagoniste du calcium ou un IECA pour le traitement initial. NICE recommande un inhibiteur ECA ou un ARA II comme premier choix pour les patients de moins de 55 ans et un antagoniste du calcium (ou thiazide si un antagoniste du calcium n'est pas adapté) pour les personnes de plus de 55 ans.

Si une bithérapie est nécessaire pour les patients avec une hypertension systolique isolée, CHEP recommande de choisir entre un thiazide / diurétique de type thiazidique, un antagoniste du calcium ou un ARA II, alors que NICE recommande la combinaison d'un antagoniste du calcium avec un ARA II.

Si une trithérapie est nécessaire pour les patients atteints d'hypertension systolique isolée, CHEP dit qu'une molécule des autres classes peut être ajoutée (alphanbloquant, inhibiteurs ECA, antagonistes du calcium ou agents à action centrale), alors que NICE recommande une combinaison d'un antagoniste du calcium, d'un thiazide et d'un inhibiteur ECA ou d'un ARA II.

Si une quadrithérapie s'avère nécessaire pour les patients atteints d'hypertension systolique isolée, NICE recommande d'ajouter de la spironolactone à une combinaison: antagoniste du calcium +thiazide+ inhibiteur ECA/ ARA II.

<b>Treatment choice</b>						
<b>Primary uncomplicated hypertension</b>						
<b>Diastolic and/or systolic hypertension</b>						
	<b>Initial treatment</b>	<b>GoR/LoE</b>	<b>Two-drug treatment</b>	<b>GoR/LoE</b>	<b>Three-drug treatment</b>	<b>GoR/LoE</b>
<b>CHEP</b>	Th or Th-I	A	Add a drug from another class, either thiazide, BB, CCB, ACE-I or ARB	Th+CCB (B) CCB+ACE-I (C) All other combinations (D)	Not specified	/
	BB	B				
	ACE-I	B				
	ARB	B				
	CCB	B				
	Consider combination if PAS≥20 mmHg or PAD≥10 mmHg above target	C	ACE-I+ARB NOT recommended	A		
	BB not as initial treatment ≥60y	A				
<b>Domus</b>	First choice: Th/Th-I; Other options are BB, ACE-I, ARB or CCB	1A	Preference for: ACE-I, ARB or CCB rather than BB	NG	Not specified	/
<b>ESH/ESC</b>	diuretics, ACE-I, ARB, CCB or BB	IA	Preferred combinations:	IIaC	Not specified	/
			Th+ ARB or ACE-I			
			Th+ CCB			
			CCB+ ARB or ACE-I			
	Markedly high baseline BP: 2 drugs	IIbC	Combination 2 RAS antagonists not recommended	IIIA		
<b>JNC-8</b>	Th, CCB, ACE-I, ARB Alone or in combination	B	Add a drug from another class: Th, CCB, ACE-I or ARB	E	CCB+ Th+ ACE-I or ARB	E
	If goal BP not reached within a	E				

	month of treatment, increase dose initial drug or add second drug					
<b>NICE</b>	<55y: ACE-I or ARB >55 y: CCB, or thiazide if CCB is not suitable	NG	CCB+ ACE-I or ARB	NG	CCB+ thiazide+ ACE-I or ARB	NG
	Do not combine ACE-I and ARB	NG				Step 4: consider adding spironolactone
<b>Isolated systolic hypertension</b>						
	<b>Initial treatment</b>	<b>GoR/LoE</b>	<b>Two-drug treatment</b>	<b>GoR/LoE</b>	<b>Three-drug treatment</b>	<b>GoR/LoE</b>
<b>CHEP</b>	Th/Th-I	A	Add a drug from first-line options	D	Other classes (e.g. alpha-blockers, ACE-I, centrally acting agent or CCBs may be added)	D
	CCB	A				
	ARB	B				
<b>NICE</b>	Same treatment as raised systolic/diastolic BP: <55y: ACE-I or ARB >55 y: CCB, or thiazide if CCB is not suitable	NG	Same treatment as raised systolic/diastolic BP: CCB+ ACE-I or ARB	NG	Same treatment as raised systolic/diastolic BP: CCB+ thiazide+ ACE-I or ARB	NG
					Step 4: consider adding spironolactone	NG

**Table 31: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in diastolic and/or systolic primary uncomplicated hypertension and in isolated hypertension. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.**

### 3.5.2 Traitement antihypertenseur pour l'adulte atteint d'hypertension, avec ou sans facteurs de risque additionnels

Seul le guide de pratique ESH/ESC Hypertension 2013 mentionne un choix de traitement pour les patients avec un haut risque cardiovasculaire. Chez ces patients, on peut éventuellement prendre en considération le fait d'initier une combinaison de deux médicaments.

Treatment choice			
Additional cardiovascular risk factors			
	<b>Population</b>	<b>Initial treatment</b>	<b>GoR/LoE</b>
<b>ESH/ESC</b>	High CV risk	Two-drug combination	IIbC

**Table 32: Summary of recommended antihypertensive treatment in people with high CV risk. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2.**

### 3.5.3 Traitement antihypertenseur chez les patients âgés

Chez les patients âgés, ESH/ESC recommande tous les médicaments comme traitement initial possible, alors que CHP ne recommande pas les bêta-bloquants.

Chez les patients très âgés (>80 ans) Domus Medica recommande un diurétique thiazidique comme traitement initial et une combinaison avec un inhibiteur ECA si un traitement additionnel est nécessaire. ESH/ESC recommande de continuer un traitement bien toléré dans cette population.

Chez les patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, ESH/ESC préconise d'initier le traitement avec un diurétique ou un antagoniste du calcium.

Chez les patients âgés fragiles, le choix du traitement se fait sur base du monitoring de l'effet clinique.

Treatment choice					
Elderly					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	≥60y	BB not recommended	A	Not specified	-
<b>Domus</b>	>80y	Thiazide	2B	Th+ ACE-I	2B
<b>ESH/ESC</b>	Frail elderly	Decision based on monitoring clinical effect	IC	Not specified	-
	>80y	Continuation of well-tolerated treatment	IlaC		
	elderly	All hypertensive agents recommended	IA		
	Elderly+ isolated hypertension	Diuretics or CCB preferred	IA		

**Table 33: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in the elderly. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor.**

### 3.5.4 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de diabète de type 2

Chez les patients atteints de diabète de type 2, les cinq classes sont toutes recommandées comme traitement initial par ESH/ESC, et toutes les classes sauf les bêta-bloquants par CHP et JNC-8. CHP préconise un antagoniste du calcium comme second agent si le traitement initial est un IECA.

Chez les patients diabétiques avec risque cardiovasculaire, un guide de pratique préconise d'initier le traitement avec un IECA ou un ARA II.

Chez les patients diabétiques atteints de néphropathie, trois guides de pratique préconisent d'initier le traitement avec un IECA ou un ARA II.

Treatment choice					
Type 2 diabetes					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	-	ACE-I	A	If ACE-I is initial treatment, preference for combination with CCB	A
		ARB	B		
		CCB	A		
		Th/Th-I	A		
	DM II +CV risk	ACE-I or ARB	A		
<b>Domus</b>	DM II +nephropathy	ACE-I or ARB first choice	1A	-	-

<b>ESH/ESC</b>	-	All classes	IA	-	-
<b>JNC-8</b>	-	Th/Th-I, CCB, ACE-I or ARB	B	-	-

**Table 34: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in type 2 diabetics. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.**

### 3.5.5 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale

Chez les patients non-diabétiques atteints d'insuffisance rénale sans protéinurie manifeste, Domus Medica et NICE CKD sont d'accord que le traitement standard pour l'hypertension peut être appliqué.

Dans le cas d'insuffisance rénale avec protéinurie manifeste, il est préconisé d'initier le traitement avec un IECA ou un ARA II. Les médicaments additionnels peuvent être des diurétiques (thiazide ou de type thiazidique, ou des diurétiques de l'anse quand il y a hypervolémie), ou d'autres médicaments antihypertenseurs.

Chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale avec albuminurie, un IECA ou un ARA II est recommandé pour initier le traitement.

Treatment choice					
Chronic kidney disease					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	proteinuria ACR >30 mg/mmol	ACE-I	A	Th-(I)	D
		ARB if intolerance for ACE-I	B		
	+Volume overload			Loop diuretics	D
				Other antihypertensive agents	D
<b>Domus Hypertension</b>	No proteinuria	Diuretic (standard treatment)	1A	-	-
	Proteinuria	ACE-I	1A	-	-
<b>ESH/ESC</b>	Microalbuminuria or overt proteinuria	ACE-I or ARB	IA	Other antihypertensive agents	IA
<b>JNC-8</b>		ACE-I or ARB	B	-	-
<b>Domus CNI</b>	Diabetic+ albuminuria	ACE-I	2B	-	-
	Proteinuria >30 mg/mmol	ACE-I	1B	-	-
		Treatment guided by cardiovascular algorithm	1A	-	-
<b>NICE CKD</b>	ACR >30 mg/mmol	ACE-I or ARB	NG	-	-
	Diabetic+ ACR >3mg/mmol	ACE-I or ARB	NG	-	-
	ACR <30mg/mmol and non-diabetic	Follow recommendations of Hypertension guideline	NG	-	-

Table 35: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in people with chronic kidney disease. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

ACR= Albumin/creatinine ratio.

NOT RECOMMENDED			
	Population	Drug	GoR/LoE
CHEP	No proteinuria	ACE-I+ARB	IIIA
ESH/ESC		ACE-I+ARB	IIA
	CKD	Aldosterone antagonists	IIC
NICE CKD	CKD	ACE-I +ARB	NG
	Serum potassium concentration > 5.0 mmol/L	ACE-I or ARB	NG

Table 36: Summary of not recommended antihypertensive drugs in people with chronic kidney disease. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

### 3.5.6 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

#### 3.5.6.1 Adultes ayant présenté un infarctus du myocarde

Chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde, le premier choix est un bêta-bloquant. CHEP recommande une combinaison d'un inhibiteur ECA et d'un bêta-bloquant. Domus Medica recommande un antagoniste du calcium, avec un IECA ou un ARA II comme traitement additionnel.

Treatment choice					
Previous myocardial infarction					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP		BB + ACE-I	A	-	-
	if intolerant for ACE-I	ARB	A	-	-
	if contra-indication for BB and no heart failure	CCB	D	-	-
Domus Hypertension		BB	1B	CCB, ACE-I, ARB	1B
	If intolerant for BB	ACE-I/ARB	1B		
ESH/ESC	Recent myocardial infarction	BB	IA	-	-
	All other CHD	BB, CCB	IA	-	-
		All other hypertensive agents		IA	-

Table 37: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in people with previous myocardial infarction. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

### 3.5.6.2 Adultes avec une angine de poitrine chronique stable

Chez les personnes avec une angine de poitrine chronique stable, un bêta-bloquant est recommandé comme premier choix par CHEP, Domus Medica et ESH/ESC. Pour ESH/ESC les antagonistes du calcium sont aussi un premier choix valable. Comme second choix ou second médicament, les antagonistes du calcium, les IECA et les ARA II sont recommandés. ESH/ESC mentionne que tous les antihypertenseurs peuvent être employés chez les patients avec une angine de poitrine stable.

Treatment choice					
Stable angina					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	CAD	ACE-I or ARB	A	individualized	A
	Stable angina	BB (first choice)	B		
		CCB	B		
<b>Domus Hypertension</b>		BB	1B	CCB, ACE-I, ARB	1B
	If intolerant for BB	ACE-I/ARB	1B		
<b>ESH/ESC</b>	CHD	BB, CCB (preference)	IA	-	-
		All antihypertensive drugs can be used	IA	-	-

Table 38: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in people with stable angina. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

NOT RECOMMENDED			
	Population	Drug	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	Stable angina	Short-acting nifedipine	D
	CAD without systolic heart failure	ACE-I+ ARB	B

Table 39: Summary of not recommended antihypertensive drugs in people with coronary artery disease. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

### 3.5.7 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque

Le choix d'un antihypertenseur chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque est complexe. Il n'est pas toujours spécifié si le traitement s'applique à des patients atteints d'insuffisance cardiaque ET d'hypertension, et si le traitement additionnel est nécessaire dans le cadre de l'abaissement de la pression artérielle ou pour diminuer les symptômes de rétention d'eau.

Pour l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, Domus Medica recommande d'initier le traitement avec un diurétique et d'ajouter la spironolactone si les symptômes de rétention d'eau persistent. ESH/ESC recommande d'adapter le traitement en fonction du soulagement des symptômes.

Dans le cas d'insuffisance cardiaque avec une diminution de la fraction d'éjection, le traitement initial recommandé est un IECA et un bêta-bloquant, avec un diurétique thiazide ou de type thiazidique au besoin. Dans le cas de dysfonction systolique ET d'une hospitalisation cardiovasculaire, d'un infarctus

du myocarde, d'augmentation du niveau de BNP/pro-BNP ou NYHA II-IV, un agoniste de l'aldosterone peut être ajouté. Si l'hypertension n'est pas contrôlée avec le traitement précédent, une combinaison d'un IECA et d'un ARA II, ou un autre médicament antihypertenseur peut être prise en considération.

Dans le guide de pratique Domus Medica, le médicament de premier choix est un diurétique, suivi de l'initiation d'un IECA et d'un bêta-bloquant. Si les symptômes de rétention d'eau sont insuffisamment contrôlés, on peut ajouter de la spironolactone, une plus haute dose de diurétiques ou de la digoxine.

Le guide de pratique ESH/ESC ne donne pas un ordre spécifique dans lequel initier les médicaments, et déclare que les diurétiques, bêta-bloquants, IECA, ARAII et / ou spironolactone peuvent être pris en considération.

Treatment choice					
Insuffisance cardiaque					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Additional treatment	GoR/LoE
<b>CHEP</b>	Systolic dysfunction	ACE-I and BB	A	Th-(I)	B
	If ACE-I not tolerated	ARB	A		
	Systolic dysfunction+ <ul style="list-style-type: none"> <li>• recent CV hospitalization</li> <li>• AMI</li> <li>• increased BNP or pro-BNP level</li> <li>• NYHA II-IV</li> </ul>			Aldosterone antagonists	A
	Hypertension not controlled with above treatment			ACE-I + ARB or other antihypertensive drug treatment (e.g. CCB)	A
<b>Domus Heart failure</b>	Preserved and decreased ejection fraction	Diuretics (loop diuretics, thiazide)	1C	spironolactone	1C
	Decreased ejection fraction	Add ACE-I	1A		
		Add BB	1A		
	Cough	Replace ACE-I with ARB	1A		
	NYHA III – IV and insufficient effect (on fluid retention) with ACE-I + BB	Add spironolactone	1A	Loop diuretics, thiazide, digoxin	1A
<b>ESH/ESC</b>		Diuretics, BB, ACE-I, ARB and/or spironolactone	IA		
	Preserved ejection fraction	Treatment guided by relief of symptoms	IIaC		

**Table 40: Summary of recommended antihypertensive treatment in people with heart failure. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.**

### 3.5.8 Traitement antihypertenseur chez l'adulte ayant fait un AVC

Chez les patients ayant fait un AVC, CHEP recommande d'initier le traitement avec une combinaison d'IECA et d'un thiazide ou diurétique de type thiazidique, alors que le guide de pratique de Domus

Medica recommande le traitement standard. Le guide de pratique ESH/ESC recommande tous les traitements, pour autant que la pression artérielle soit réduite.

Treatment choice		
Previous stroke		
	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	ACE-I+ Th-(I)	B
Domus hypertension	Standard treatment	2B
ESH/ESC	All drug regimens	IA
NOT RECOMMENDED		
CHEP	ACE-I+ ARB	B

Table 41: Summary of recommended antihypertensive treatment in people with previous stroke. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

### 3.6 Résumé des guides de pratique: adhésion au traitement

Quatre guides de pratique recommandent des stratégies pour améliorer l'adhésion des patients au traitement. Trois guides de pratique font des recommandations formelles, alors que NVDPA CV risk 2012 décrit la littérature trouvée à ce sujet sans faire de recommandation.

Tous mentionnent la simplification du traitement (en employant par exemple des médicaments combinés), même si les éléments de preuve sont peu concluants. Pour cette raison, NICE ne recommande cette intervention que pour remédier à un problème pratique spécifique.

## 4 Résumé des résultats

### 4.1 Seuil (quand commencer le traitement)

#### 4.1.1 Hypertension primaire non compliquée, avec ou sans facteurs de risque additionnels

##### 4.1.1.1 Traitement vs aucun traitement dans le cadre de l'hypertension légère sans maladie cardiovasculaire préalable.

<b>Antihypertensive therapy versus no antihypertensive therapy for mild hypertension in primary prevention</b>			
Bibliography: meta-analysis Diao 2012(13) (included 4 RCTs: ANBP 1980(14), MRC 1985(15), SHEP 1991(16), VA-NHLBI 1978(17))			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	8912 (4 studies) 2-5.5y	RR: 0.85 (95% CI 0.63 to 1.15) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-1. More RCTs needed
<b>Total cardiovascular events (total stroke, total MI and total congestive heart failure)</b>	7080 (3 studies) 2-5.5y	RR 0.97 (95% CI 0.72 to 1.32) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:- 2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1. More RCTs needed: wide CI
<b>Total stroke (fatal and nonfatal)</b>	7080 (3 studies) 2-5.5y	RR: 0.51 (95% CI 0.24 to 1.08) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:- 2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1. More RCTs needed: wide CI
<b>Total coronary heart disease (fatal and non-fatal myocardial infarction, sudden death)</b>	7080 (3 studies) 2-5.5y	RR: 1.12 (95% CI 0.80 to 1.57) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:- 2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1. More RCTs needed: wide CI
<b>Withdrawals due to adverse drug effects</b>	17354 (1 study) 5.5y	<b>RR 4.80 (95%CI 4.14 to 5.17)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW*</b> Study quality:-1 incomplete outcome data Consistency:NA

	Directness:-1. Population and treatment Imprecision:OK
--	---

Table 42

*\* the Cochrane authors rated this as moderate quality of evidence*

Nous avons trouvé 1 revue systématique Cochrane de 4 ECR sur le traitement de l'hypertension légère (PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg) chez des participants qui n'avaient pas de maladie cardiovasculaire au départ. Trois des ECR incluaient des patients relativement jeunes, alors qu'un ECR incluait des patients >60 ans. La durée du suivi allait de 2 à 5,5 ans. Les analyses sont basées sur les données individuelles pour 3 ECR, et sur les données générales pour un.

Le manque de données et les problèmes méthodologiques des ECR limitent notre confiance dans les résultats. En plus de cela, ce sont principalement des ECR plus anciens, avec des médicaments plus vieux également.

Les auteurs Cochrane concluent qu'il faut plus d'études afin de savoir si les bénéfices du traitement dépassent les dommages. Notre comité de lecture est d'avis qu'une large étude internationale avec un long suivi serait préférable.

Le traitement de l'hypertension légère (PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg) ne permet pas d'atteindre une différence statistiquement significative du taux **d'événements cardiovasculaires** entre le groupe avec et sans traitement.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le traitement de l'hypertension légère (PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg) ne permet pas d'atteindre une différence statistiquement significative du taux **d'AVC** entre le groupe avec et le groupe sans traitement.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le traitement de l'hypertension légère (PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg) ne permet pas d'atteindre une différence statistiquement significative du taux de **maladies coronariennes** entre le groupe avec et le groupe sans traitement.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le traitement de l'hypertension légère (PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg) ne permet pas d'atteindre une différence statistiquement significative du taux **d'abandon dû aux effets indésirables** entre le groupe avec et le groupe sans traitement. Ces résultats sont basés sur un large ECR, qui incluait également des patients avec une hypertension modérée à grave.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Des informations additionnelles ont pu être trouvées dans des études observationnelles.

#### *4.1.1.2 Données observationnelles: Seuil de traitement pour l'adulte souffrant d'hypertension, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire*

Nice Hypertension 2011(3) a réalisé une revue systématique afin de déterminer le seuil auquel initier un traitement antihypertenseur. Les études étaient exclues si elles ne stratifiaient pas les résultats en différents valeurs /seuils de pression artérielle. Les données des études incluses n'ont pas été regroupées dans une méta-analyse à cause des différences de dessin d'étude, de stratification et d'analyse.

NICE a réalisé une 1 méta-analyse de 128 RCTs (Law 2009(18)). Cette méta-analyse conclut que le traitement de la pression artérielle réduit le risque de maladies cardiovasculaires et d'AVC, peu importe la pression artérielle des patients avant le traitement (parfois aussi basse que PAS 110 mm Hg et PAD 70 mm Hg). Cependant, les études incluses emploient des critères d'inclusion et d'exclusion différents et incluent des patients hypertendus ainsi que des patients avec un infarctus du myocarde préalable ou des patients en insuffisance cardiaque sans hypertension. Dans les essais avec des patients sans maladie cardiovasculaire préalable, la pression sanguine moyenne au départ était généralement haute. La qualité des ECR allait de basse à haute. La fiabilité des affirmations pour les pressions artérielles plus basses doit être évaluée dans des essais conçus spécifiquement pour ce sujet de recherche. Voir aussi précédemment: Cochrane Diaol 2012.

2 méta-analyses d'études observationnelles et 27 études observationnelles (études de cohortes, études de cas-témoins et analyses post-hoc de données ECR) étaient incluses par NICE. Notre propre recherche a trouvé une méta-analyse de 6 études de cohorte et une étude de cohorte supplémentaire.

La plupart des études incluent aussi bien des patients hypertendus que normotendus provenant de la population générale. La durée du suivi est de 3,9 ans à 32 ans.

NICE conclut que la plupart des études montrent une relation continue entre la pression artérielle et le risque de développer des événements cliniques (par exemple un risque d'événement clinique qui augmente avec une élévation de la pression artérielle).

La méta-analyse de Asayama 2014 (19) sur 6 études de cohorte (suivi médian de 10 ans) et l'étude de cohorte récente par Rapsomaniki 2014(20) (suivi de 5,2 ans) – toutes deux trouvées dans notre recherche additionnelle - confirment cette relation continue entre la pression artérielle et le risque de développer des événements cliniques. L'association entre la pression artérielle et le risque d'événements semble comparable aussi bien chez les participants avec que chez ceux sans traitement (Asayama 2014(19)).

L'association de la pression artérielle et du risque d'événements semble décroître avec l'âge (Asayama 2014, Rapsomaniki 2014(19, 20)).

## 4.1.2 Patients âgés

### 4.1.2.1 Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥60 ans

<b>Treatment versus no treatment in patients ≥ 60y at PAS thresholds ≥160 mmHg</b>			
SHEP 1991(16) (a), Syst-Eur 1997(21) (b) (from JNC-8 2014(8))			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	9431 (2 studies)	a) RR: 0.87 (95%CI 0.73, 1.05) NS  b) Adj HR: 0.86 (95%CI 0.67, 1.10) NR	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency:ok Directness:ok Imprecision: -1 CI does not exclude possible benefit
<b>Non-fatal MI</b>	9431 (2 studies)	a) <b>RR: 0.67 (95%CI 0.47, 0.96)</b> <b>SS</b>  b) 20% decrease in txt group per 1000py CI (-53, 34) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness:(-1) doubt as to nature of treatment Imprecision:OK
<b>Fatal and non-fatal cardiac endpoints</b>	4695 (1study)	b) <b>Adj HR: 0.71 (95%CI 0.54, 0.94)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:OK Consistency:na Directness:-1 Imprecision:ok
<b>Non-fatal plus fatal stroke</b>	9431 (2 studies)	a) <b>RR: 0.64 (95% CI 0.50, 0.82)</b> <b>SS</b> b) <b>Adj HR: 0.59 (95%CI 0.38, 0.79)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
<b>Heart failure</b>	9431 (2 studies)	a) <b>RR: 0.51 (95%CI 0.37, 0.71)</b> <b>SS</b> b) 29% decrease in txt group per 1000 py CI (-53, 10) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:ok Consistency:-1 Directness:(-1) Imprecision:ok

Table 43

<b>Treatment versus no treatment at PAS thresholds <math>\geq 160</math> and PAD thresholds <math>\geq 90</math> mmHg in <math>\geq 60</math>y</b>			
EWPHE 1985(22) (from JNC-8 2014(8))			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	840 (1study) 4.6y	ARR: 9% decrease, 95%CI (-28,15) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:ok Imprecision:-1 CI does not exclude possible benefit
<b>Cardiac mortality</b>	840 (1study) 4.6y	ARR: <b>38% reduction per 1000 py</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:-1 older study Imprecision:ok
<b>Non-fatal cerebrovascular events</b>	840 (1study) 4.6y	ARR at 1 y: <b>11% decrease per 1000 py</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:-1 older study Imprecision:ok
<b>Severe heart failure</b>	840 (1study) 4.6y	ARR at 1 y: <b>8% decrease in txt per 1000 py</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:-1 older study Imprecision:ok

Table 44

JNC-8 2014 a réalisé une revue systématique qui évalue un traitement antihypertenseur comparé à aucun traitement antihypertenseur, dans le cadre de l'hypertension primaire non-compiquée, chez les patients âgés de  $\geq 60$  ans. Trois des ECR inclus évaluaient le traitement antihypertenseur versus aucun traitement chez les patients âgés de  $\geq 60$  ans. Un ECR incluait des personnes âgées  $\geq 80$  ans et nous en parlerons au chapitre suivant.

Les 3 ECR chez des patients  $\geq 60$  ans incluent des patients hypertendus avec des pressions artérielles allant de 160 à 239 mmHg. Deux ECR (SHEP 1991, Syst-Eur 1997) incluent uniquement des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée (PAD  $< 95$  ou  $90$  mmHg) Le médicament de premier choix était la chlortalidone dans un essai, et la nitrendipine dans un autre.

Le troisième ECR (EWPHE 1985) incluait uniquement des patients âgés avec hypertension systolique et diastolique (PAD 90-119 mmHg), traité avec hydrochlorothiazide ou placebo.

La durée de suivi est de 2 ans à 4,6 ans.

#### Hypertension systolique isolée

Dans les deux essais avec hypertension systolique isolée  $\geq 160$  mmHg, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la **mortalité totale** avec un traitement, comparé à l'absence de traitement.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients  $\geq 60$  ans et avec hypertension systolique isolé  $\geq 160$  mmHg, le traitement par chlortalidone diminue le risque d'**infarctus non-fatal du myocarde**, et le risque de **maladie coronarienne**.

Chez les patients  $\geq 60$  ans avec hypertension systolique isolée, le traitement par nitrendipine (+/- autres médicaments additionnels) diminue le risque de **tous les critères d'évaluation cardiaques (critères fatals et non-fatals combinés)**, mais n'a pas entraîné de différence statistiquement significative du risque d'**IM non-fatal, d'IM fatal et de mortalité coronarienne** quand ces critères sont considérés séparément. Il est possible que la différence entre les traitements reflète la différence de résultats entre les deux études.

*GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence*

Chez les patients  $\geq 60$  ans et avec hypertension systolique isolée  $\geq 160$  mmHg, le traitement de l'hypertension diminue le risque d'**AVC (fatal et non-fatal combiné)**.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Pour les patients âgés de  $\geq 60$  ans avec hypertension systolique isolée  $\geq 160$  mmHg, le traitement par chlortalidone diminue le risque d'**insuffisance cardiaque (fatal et non-fatal combiné)** mais le traitement par nitrendipine (+/- autres médicaments additionnels) n'a pas d'effet statistiquement significatif sur le risque. Il est possible que la différence entre les traitements reflète la différence de résultats entre les deux études.

*GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence*

#### Hypertension systolique et diastolique

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la **mortalité totale** avec un traitement comparé à l'absence de traitement.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, le traitement avec hydrochlorothiazide diminue le risque de **mortalité cardiaque**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, le traitement avec hydrochlorothiazide diminue le risque de **d'accidents cérébrovasculaires non-fatals** mais pas le risque de **mort cérébrovasculaire**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, le traitement avec hydrochlorothiazide diminue le **risque d'insuffisance cardiaque grave**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.1.2.2 Données observationnelles: Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥60 ans

Blom 2013 (23)

Cette étude de cohorte prospective a suivi 4621 patients néerlandais âgés de ≥55 ans, sans maladie cardiovasculaire préalable, pendant une durée médiane de 14,9 ans. En divisant par tranches d'âges de 10 ans, seules les personnes de 54-55ans avec PAS ≥160 mmHg ont un risque accru de **mortalité toute cause** comparé avec la PAS de référence (>140 mmHg), et un taux de mortalité cardiovasculaire plus élevé à partir de 140 mmHg et plus.

Quand les participants étaient divisés par tranches d'âges de 5 ans, le risque accru avec les PAS élevés était présent jusque 75 ans, mais les intervalles de confiance à 95% étaient proches de 1 (= pas de différence de risque).

Les auteurs concluent: entre 55 et 75 ans, une PAS élevée prédit un risque de **mortalité** plus haut, mais à partir de 75 ans une tendance significative montre que la PAS ne prédit plus le risque de mortalité.

Blom 2013 référence aussi 17 autres études observationnelles dont la conclusion est qu'**une PAS élevé ne prédit pas la mortalité à partir de 75 ans.**

Gutiérrez-Misis 2013(24)

Cette étude de cohorte méditerranéenne a suivi 1182 patients ≥65 ans sur une période de 17 ans. L'association entre le risque de **mortalité** et différentes valeurs de base de PAS et PAD fut examinée dans cette étude.

Comparé à une PAS de référence de 136 mmHg, une PAS de 170 mmHg et plus était associée à un plus haut risque de mortalité. Une pression artérielle systolique de 160 mmHg ou moins (jusque 80 mm Hg) ne n'est pas liée à une différence statistiquement significative du taux de mortalité comparé avec la PAS de référence de 136 mmHg. Cependant, les intervalles de confiance étaient larges dans les valeurs inférieures de PAS et une relation en forme de "U" fut trouvée entre la PAS et la mortalité. Comparé avec une PAD de référence de 80-84 mmHg, une pression artérielle diastolique de <60 mmHg était associée à un plus haut risque de mortalité.

Lohr 2015 Lohr 2015(25)

Cette étude de cohorte rétrospective de 15221 vétérans de >70ans sans insuffisance rénale initiale examinait l'association entre les différentes valeurs de PAS initiales et le risque **d'insuffisance rénale** ou la **mortalité**. Le suivi était de +/- 4 ans.

Une PAS initiale de 140 mmHg ou plus était associée à une incidence plus élevée **d'insuffisance rénale chronique**, comparée à la PAS de référence de 130-139 mmHg. Aucune association ne fut trouvée pour les différentes pressions artérielles diastoliques.

Une PAS à la base de 140 mmHg ou plus n'était pas associée à une incidence différente **de mortalité**, comparée à la PAS de référence de 130-139 mmHg. Une PAS initiale de <129 mmHg était associée à une incidence plus haute **de mortalité**, comparée à la PAS de référence de 130-139 mmHg. À nouveau, aucune association ne fut trouvée pour les différentes pressions artérielles diastoliques.

Rapsomaniki 2014(20)

Cette étude de cohorte de 1 250 000 patients avec 5,2 ans de suivi, dans une population sans maladie cardiovasculaire initiale, suggère que le risque le plus bas pour les personnes âgées de 60-79 ans (ainsi que les autres tranches d'âge) est observé avec une PAS initiale de 90-114 mmHg et un PAD de 60-74 mmHg. Il n'y avait pas de courbe en J suggérant un risque accru pour les pressions plus basses. Bien qu'il y ait un lien entre une pression artérielle plus élevée et un risque cardiovasculaire plus élevé pour toutes les tranches d'âge, l'association avec aussi bien la pression systolique que la pression diastolique diminue avec l'âge pour tous les résultats cliniques. Il n'y avait pas d'information sur la mortalité toutes causes.

Hadaegh 2013(26)

Cette étude de cohorte prospective sur 6237 patients sans maladie cardiovasculaire initiale fut conduite en Iran avec une durée médiane de 9,3 ans. Le risque de maladie cardiovasculaire avec différentes PAS/PAD de base chez les patients d'âge moyen fut comparé avec le risque chez les patients de  $\geq 60$  ans.

Dans le groupe d'âge moyen, des pressions artérielles de 130-139/85-89 et de  $\geq 140/\geq 90$  étaient associées à un risque accru de maladie cardiovasculaire quand elles étaient comparées à une PAS/PAD de  $< 120/80$  mmHg. Dans le groupe âgé de 60 ans ou plus, seule une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg était associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire.

Butler 2011(27)

Cette analyse emploie les données de 2 études de cohorte comprenant 4408 personnes âgées de 65-100 ans, qui ne recevaient pas de médicaments antihypertenseurs au départ. L'étude a montré que le risque **d'insuffisance cardiaque** augmente avec l'élévation de la pression artérielle systolique.

Conclusion: la force de l'association entre la pression artérielle élevée et la morbidité cardiovasculaire semble diminuer avec l'âge. À partir d'un certain âge, une pression artérielle élevée n'est plus associée avec une augmentation de la mortalité de toutes causes.

*GRADE: LOW quality of evidence*

L'association entre les valeurs très basses de pression artérielle et la morbidité/mortalité sera discutée dans le chapitre sur les cibles de traitement.

### 4.1.2.3 Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥80 ans

<b>Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.</b>			
Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010(28), HYVET 2008(29)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 1.06 (95% CI: 0.89 to 1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:OK Consistency:OK(heterogeneity NS when HYVET removed) Directness:OK Imprecision: -1 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) the MID (appreciable benefit or appreciable harm); or only just crosses the MID
*HYVET 2008		<b>* HR:0.79 (95%CI 0.65 to 0.95)</b> <b>SS</b>	
<b>CV death</b>	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.98 (95% CI: 0.83 to 1.15) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: Consistency:-1 significant heterogeneity Directness: Imprecision: 2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
*HYVET 2008		<b>*HR: 0.77 (95%CI 0.60 to 1.01)</b>	
<b>CV events</b>	NR (6 studies) 13m- 4.6y	<b>RR: 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
<b>Coronary events</b>	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.83 (95% CI: 0.56 to 1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	NR (7 studies) 13m- 4.6y	<b>RR: 0.65 (95% CI 0.52 to 0.83)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
*HYVET 2008		<b>*HR: 0.70 (95%CI 0.49 to 1.01)</b>	
<b>Heart failure</b>	NR (6 studies) 13m- 4.6y	<b>RR: 0.50 (95% CI: 0.33 to 0.76)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
<b>Serious adverse events</b>	3845 (1 study) 1.8y	<b>Treatment: 358/1933</b> <b>Placebo: 448/1912</b> <b>p: 0.001 in favour of treatment</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:ok Consistency:na Directness:-2 Imprecision:ok
*HYVET 2008		<b>SS</b>	

Table 45

Dans cette méta-analyse de 8 ECR, le traitement antihypertenseur versus placebo ou pas de traitement fut évalué chez des patients hypertendus (3 essais chez des patients avec hypertension systolique isolée PAS  $\geq 160$  mmHg, 2 essais avec hypertension systolique et diastolique PAS  $\geq 160$  mmHg et PAD  $\geq 90$  mmHg, 3 essais avec des hypertensions systoliques/diastoliques mixtes). Les données concernant les patients  $\geq 80$  ans ont été extraites de ces ECR.

Suivi moyen: 13 mois à 4.6 années.

Deux de ces ECR (HYVET-pilot et HYVET) n'incluaient que des patients âgés de 80 ans ou plus. Les résultats de l'étude HYVET sont également visibles dans le tableau ci-dessus.

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de **la mortalité** versus placebo ou aucun traitement.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il ne donne pas non plus de différence statistiquement significative pour la **mortalité cardiovasculaire** versus placebo ou aucun traitement.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, diminue le risque **d'événements cardiovasculaires**, d'**AVC** et d'**insuffisance cardiaque**.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative **des événements coronariens** versus placebo ou aucun traitement.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Nous n'avons pas d'informations sur les effets indésirables.

L'étude HYVET inclut 3845 patients âgés de 80 ans ou plus, avec un PAS soutenue de  $\geq 160$  mmHg. (Les critères d'inclusion pour la pression diastolique furent modifiés pendant le recrutement, ce qui permit d'admettre des patients avec une hypertension systolique isolée.) Les patients reçurent de l'indapamide ou un placebo et furent suivi sur une médiane d' 1,8 ans, et vers une cible de PAS  $< 150$  mmHg et PAD  $< 80$  mmHg.

Le critère d'évaluation principal était le nombre d' AVC (fatals ou non). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement et le groupe placebo.

Dans cette étude, il y avait une diminution statistiquement significative de la mortalité toute cause (qui était un critère d'évaluation secondaire) versus placebo.

Des informations d'une analyse de sous-groupe préséparée de l'étude HYVET (Beckett 2014(30)) suggèrent que pour les personnes  $\geq 85$  ans, comparé à celles de  $\geq 80$  ans, le bénéfice du traitement sur la mortalité totale, l'insuffisance cardiaque et les événements cardiovasculaires pourrait être atténué. Dans d'autres analyses de sous-groupes, il n'apparaît pas de relation claire entre la PAS de

base (divisée en tranches de 160-179, 170-179 et >180 mmHg) et les résultats cliniques. Un manque de puissance statistique diminue la fiabilité de ces résultats.

Conclusions pour le seuil de traitement chez les patients âgés de 80 ans ou plus:

Puisque les critères d'inclusion diffèrent entre les études, il est difficile de formuler une conclusion sur un seuil spécifique à partir duquel les bénéfices d'un traitement antihypertenseur l'emportent sur les risques.

#### 4.1.2.4 Données observationnelles: Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥80 ans

Blom 2013 (23)

Cette étude de cohorte prospective a suivi 4621 patients néerlandais âgés de ≥55 ans, sans maladie cardiovasculaire préalable, et fut discutée au chapitre précédent.

Les auteurs concluent: entre 55 et 75 ans, une PAS élevée prédit un risque de **mortalité** plus élevé, mais à partir de 75 ans une tendance significative montre que la PAS ne prédit plus le risque de mortalité.

Blom 2013 référence aussi 17 autres études observationnelles dont la conclusion est qu'**une PAS élevée ne prédit pas la mortalité à partir de 75 ans**.

Rapsomaniki 2014(20)

Cette étude de cohorte de 1 250 000 patients avec 5,2 ans de suivi, dans une population sans maladie cardiovasculaire initiale, a été commentée au chapitre précédent. Dans le groupe âgé de 80 ans et plus, les risques d'insuffisance cardiaque, d'IM, de maladie artérielle périphérique (stratifiées en fonction de la PAS) sont significativement accrus avec des pressions artérielles de 160-179 mmHg et ≥180 mmHg, comparé à une PAS de référence de 115 mmHg. Le risque d'angine de poitrine stable est accru avec une PAS de 115-130 mmHg ainsi qu'avec toutes les pressions plus élevées, comparé à la PAS de référence.

Les associations avec la PAS ou PAD diminuent avec l'âge.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 4.1.3 Diabète de type 2

#### 4.1.3.1 Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète de type 2

##### ⊕⊕⊕⊕ LOW to VERY LOW

Risk of bias: -1 trials >140mmHg and <140mmHg may differ in other patient characteristics, no primary endpoint defined

Consistency: some inconsistency for outcomes in population with mean PAS<140mmHg

Directness:-1 no clear threshold to evaluate

Imprecision:ok

Cette méta-analyse de 40 ECR par Emdin 2015(31) évalue le risque de développer des événements cliniques avec un traitement antihypertenseur versus absence de traitement dans une population diabétique. Les études étaient stratifiées en fonction de la PAS de base (les études dans lesquelles la PAS de base était  $\geq 140$  mmHg et celles dans lesquelles la PAS étaient  $< 140$  mmHg). Si la pression moyenne est  $\geq 140$  mmHg dans une population, cela implique qu'une partie des participants aura une pression inférieure à 140 mmHg, et d'autres auront une pression artérielle supérieure à 140 mmHg. Les conclusions manqueront donc d'exactitude pour définir un seuil optimal de traitement pour la diminution de la pression sanguine.

Cette méta-analyse ne s'est pas penchée sur les effets indésirables.

Le traitement antihypertenseur dans une population diabétique avec une PAS  $\geq 140$  mmHg diminue significativement **la mortalité**, les **maladies cardiovasculaires**, les **maladies coronariennes** et **l'insuffisance cardiaque**, alors que le traitement antihypertenseur dans une population diabétique avec PAS de base  $< 140$  mmHg n'a pas ces effets.

Chez les patients atteints de diabète type 2, un traitement antihypertenseur diminue significativement le **taux d'AVC**, quelle que soit la valeur de PAS initiale.

Le traitement antihypertenseur ne diminue pas significativement le **taux d'insuffisance rénale**, quelle que soit la valeur de PAS initiale.

*GRADE: LOW to VERY LOW quality of evidence to determine ideal treatment threshold.*

#### 4.1.3.2 *Données observationnelles: Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète de type 2*

Sundstrom 2013(32))

Cette étude est une analyse des données d'une étude de cohorte rétrospective, en première ligne de soins, et avec un suivi médian de 4,5 ans. L'étude de cohorte incluait 34 009 patients avec un diabète de type 2, sans maladie cardiovasculaire initiale. Le risque de développer des événements fut évalué en fonction des différentes valeurs de PAS et PAD, et en fonction de la présence ou de l'absence de traitement. L'association du risque d'événements et de la pression artérielle suit une courbe en "U" aussi bien chez les patients avec que chez ceux sans traitement.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 sans traitement antihypertenseur, le risque le plus bas de développer des **événements cardiovasculaires** correspondait à une pression artérielle de 135/76mmHg, alors que le risque de **mortalité** le plus bas a été observé pour une pression de 142/78 mmHg.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 avec traitement antihypertenseur, le risque le plus bas de développer des **événements cardiovasculaires** correspondait à une pression artérielle de 139/74mmHg, alors que le risque de **mortalité** le plus bas a été observé pour une pression de 150/79 mmHg.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.1.4 Insuffisance rénale chronique

##### 4.1.4.1 Données observationnelles: Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique

Kovesdy 2013(33)

Cette étude de cohorte rétrospective évaluait les données cliniques de 651 749 vétérans en insuffisance rénale non-dialysés sur une durée médiane de 5,8 ans. Le risque de **mortalité toute cause** a été évalué pour différentes combinaisons de PAS et PAD. Une courbe d'association en "J" a été observé entre la mortalité toute cause et la PAS et PAD, avec un risque accru au-dessus et en dessous d'une fourchette de pression entre 120-139/80-89 mmHg.

Chiang 2014(34)

Dans cette étude observationnelle prospective, 2144 patients avec une insuffisance rénale chronique de stade 3-4 ont été suivis sur une médiane de 2,9 ans. Le risque d'**événements cardiovasculaires, la nécessité d'une thérapie de remplacement rénal** (dialyse ou transplantation) et de **mortalité toute cause** à différentes PAS de base (fourchette: 96 à >140mmHg) ont été évalués. Une pression artérielle initiale de >140 mmHg a été associée à un plus grand risque de thérapie de remplacement rénal, mais pas de mortalité ou d'événements cardiovasculaires dans l'entièreté de la population de l'étude. Pour les patients diabétiques en insuffisance rénale, mais non pour les non-diabétiques en insuffisance rénale, il semble y avoir une association en "J" entre les résultats rénaux et cardiovasculaires, avec de moins bons résultats associés aussi bien avec les PAS très basses (96-110 mmHg) qu'avec les PAS élevées (>140 mmHg).

Conclusion: Chez les patients atteints de maladie chronique rénale, il semble y avoir une association entre une PAS >140 mmHg et un risque plus grand d'événements.

*GRADE: LOW quality of evidence*

L'association entre les valeurs très basses de pression artérielle et la morbidité/mortalité sera discutée dans le chapitre sur les cibles de traitement.

## 4.1.5 Maladie coronarienne

### 4.1.5.1 Données observationnelles: Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

Dorresteijn, 2012(35)

Cette analyse se base sur les données d'une étude de cohorte qui a suivi 5788 patients avec une anamnèse de maladies vasculaires cliniquement manifestes pendant une durée médiane de 5 ans, et a évalué le risque de développer un **nouvel événement vasculaire** et la **mortalité de toutes causes** pour différentes valeurs de pression artérielle de base. La relation entre les résultats et la pression artérielle suit une courbe en "J" avec des taux d'événements plus élevés au dessus et en dessous de la pression de 143-82 mmHg pour les événements vasculaires et de 140/84 mmHg pour la mortalité toute cause.

Bangalore, 2010 (36)

Cette analyse post-hoc d'un ECR a évalué 10 001 patients atteints **de maladie coronarienne**. La durée médiane de suivi était 4,9 ans. La relation entre le développement de **nouveaux événements cardiovasculaires** et différentes PAS et PAD suit une courbe en "J" avec des taux d'événements accrus au dessus et en dessous de la fourchette de pression artérielle de référence (PAS >130 à ≤140; PAD >70 à ≤80). Le nadir de pression artérielle a été identifié à 146,3/81,4mmHg.

Bangalore, 2010 (37)

Cette analyse post-hoc d'un ECR a évalué 4162 patients avec un syndrome coronarien aigu, qui furent suivi en moyenne 24 mois. Une courbe en "J" ou en "U" fut trouvée pour l'association entre la pression artérielle et le risque de développer de nouveaux événements cardiovasculaires, avec les taux d'événements les plus bas trouvés pour les fourchettes de PAS de 130 à 140 mmHg et de PAD de 80 à 90 mmHg. Le nadir de pression artérielle a été identifié à 136/85 mmHg.

Conclusion: Chez les adultes atteints de maladie coronarienne, l'association entre les valeurs de pression artérielle et les nouveaux événements cardiovasculaires semble suivre une courbe en "J", avec les taux d'événements les plus bas associés à une PAS de 136-146 mmHg, et une PAD de 81-85 mmHg.

*GRADE: LOW quality of evidence*



#### 4.1.6 Insuffisance cardiaque

##### 4.1.6.1 *Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque*

Notre recherche n'a identifié aucune méta-analyse, ECR ou étude observationnelle en accord avec nos critères d'inclusion.

#### 4.1.7 AVC préalable

##### 4.1.7.1 *Données observationnelles: Seuil de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC*

Arima(38)

Cette analyse post-hoc d'un ECR évalue les données de 6105 patients avec un AVC préalable, suivi sur une moyenne de 3,9 ans. Le risque de développer des événements chez des patients avec des pressions artérielles au départ / pendant l'étude différentes fut analysé dans les groupes avec traitement versus sans traitement. Dans le groupe avec traitement versus groupe sans traitement le risque d'AVC et de mortalité n'était significativement plus élevé avec aucune des valeurs de pression artérielle initiale.

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 4.2 Cibles de traitement

### 4.2.1 Hypertension primaire non-complicquée

#### 4.2.1.1 Cible de traitement pour les adultes souffrant d'hypertension primaire non-complicquée

Cibles de traitement chez les patients avec hypertension primaire non-complicquée.

<b>More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged &lt; 65 years</b>			
Bibliography: BPLTTC 2008 (39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CV events : stroke (non-fatal stroke or fatal), coronary heart disease (fatal or nonfatal including sudden death) and heart failure (causing death or resulting in admission to hospital).</b>	190,605 (31studies)	RR 0.88 (95%CI 0.75 to 1.04) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-1 RCTs included were of low to high quality; the SR/MA itself was of moderate quality Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-1 95%CI crosses both no effect and appreciable benefit

Table 46

<b>More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged ≥ 65 years</b>			
Bibliography: BPLTTC 2008 (39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CV events : stroke (non-fatal stroke or fatal), coronary heart disease (fatal or nonfatal including sudden death) and heart failure (causing death or resulting in admission to hospital).</b>	190,605 (31studies)	RR 1.03 (95%CI 0.85 to 1.24) NS	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality:-1 RCTs included were of low to high quality; the SR/MA itself was of moderate quality Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-2 95%CI crosses both appreciable benefit and appreciable harm

Table 47

<b>Tight BP control (&lt;130mmHg PAS) to usual control (&lt;140mmHg PAS) in patients without diabetes</b>			
Bibliography: Verdecchia 2009(40)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>

<b>Mortality, cardiovascular and cerebrovascular disease, heart failure, renal failure, atrial fibrillation</b>	1,111 (1study) 2y	<b>HR 0.50 (95%CI 0.31 to 0.79)</b> <b>SS</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ LOW</b> Study quality:-2 Inadequate allocation concealment and blinding; SELECTIVE REPORTING: composite differs from original protocol Consistency:NA Directness:ok Imprecision:OK
---	-------------------------	--	---

Table 48

<b>Usual home BP control (125-134/80-84 mmHg) versus tight home BP control &lt;125/&lt;80 mmHg</b>			
Bibliography: Asayama 2012(41)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Follow up</b>			
<b>Cardiovascular death, non-fatal stroke and non-fatal myocardial infarction</b>	3,518 (1 study) median 5.3y	HR: 1.02 (95%CI 0.59 to 1.77) NS	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment, large drop out and exclusions Consistency:NA Directness:Japanese? Imprecision:OK

Table 49

<b>Blood pressure target &lt;140mmHG versus &gt; 140mmHg in elderly Japanese patients</b>			
Bibliography: JATOS 2008(42)(a), VALISH trial 2010(43)(b)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Follow up</b>			
<b>Mortality</b>	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.12 (95%CI 0.43 to 2.9) NS	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision: wide CI
<b>Cerebrovascular disease, cardiac and vascular disease and renal failure</b>	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.0 (95%CI 0.74 to 1.33) NS	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 Inadequate allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision:wide CI
<b>Cardiovascular mortality, stroke, MI, unplanned CV hospitalization and renal dysfunction</b>	3,260 (1 study) 3y	b) HR 0.89 (0.6 to 1.31) NS	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 Inadequate allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: Japanese? Imprecision:wide CI

Table 50

La revue systématique faite par NICE 2011(3) a identifié 7 publications (méta-analyses ou ECR) comparant une diminution de la pression (ou maîtrise tensionnelle) plus stricte versus moins stricte.

Quatre de ces études (BPLTTC 2008(39) , Verdecchia 2009(40), (42), VALISH 2010(43)) rapportaient des critères d'évaluation forts.

La revue systématique et méta-analyse BPLTTC 2008(39) incluait 31 ECR avec un total de 190 606 participants hypertendus. Il n'est pas clair s'il y avait des participants diabétiques ou en insuffisance rénale. Une cible de traitement intense fut comparée à une cible moins intense, mais les valeurs exactes de la cible n'étaient pas spécifiées. Une distinction était faite entre les participants <65 ans et ceux ≥65 ans. La qualité de cette RS/MA a été évalué par NICE comme "modérée", surtout suite à l'inclusion d'ECR de basse à haute qualité.

Chez les patients de moins de 65 ans avec une hypertension non-complicquée, une diminution non-spécifiée de la pression artérielle plus intense ne permit pas d'obtenir une réduction statistiquement significative du risque **d'événements cardiovasculaires** (un composite d'AVC fatal et non, de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque), versus diminution non-spécifiée moins intense.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients ≥65 ans avec une hypertension non-complicquée, une diminution non-spécifiée de la pression artérielle plus intense ne permit pas d'obtenir une réduction statistiquement significative du risque **d'événements cardiovasculaires** (un composite d'AVC -fatal ou non- de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque), versus diminution non-spécifiée moins intense.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Un ECR ultérieur effectué par Verdecchia 2009(40) a comparé une maîtrise tensionnelle stricte (PAS <130 mmHg) à une maîtrise usuelle (<140 mmHg) chez 1111 patients hypertendus avec une PAS de 150 mmHg ou plus, sans diabète. Le critère d'évaluation principal était l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Un critère d'évaluation cardiovasculaire composite (incluant la mortalité, les maladies cérébrovasculaires et vasculaires, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et la fibrillation auriculaire) formait un critère secondaire.

Après 2 ans, la maîtrise tensionnelle stricte était statistiquement meilleure en ce qui concerne la réduction du **critère d'évaluation composite des événements cardiovasculaires**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Nous avons trouvé un ECR additionnel par Asayama 2012(41) qui compare une cible tensionnelle à domicile usuelle (125-134/80-84mmHg) avec une cible tensionnelle à domicile plus stricte (<125/<80mmHg) chez des patients japonais avec une hypertension modérée à grave. Le suivi médian était de 5,3 ans.

Aucune différence statistiquement significative ne fut observée pour un **critère d'évaluation composite** de mort cardiovasculaire, AVC non-fatal et IM non-fatal entre la maîtrise tensionnelle à domicile usuelle et la maîtrise plus stricte chez ces patients japonais.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

L'étude JATOS 2005(44) et 2008(42) a comparé une cible de <140 mmHg à une cible de 140-160 mmHg chez 4320 patients japonais âgés et hypertendus (65-85 ans) avec une pression systolique de  $\geq 160$  mmHg. Le suivi était de respectivement 12 mois et 2 ans.

Aucune différence statistiquement significative ne fut trouvée à 2 ans pour la **morbidité** (maladies cérébrovasculaires, maladie cardiaque et vasculaire et insuffisance rénale) et la **mortalité** pour une comparaison entre une cible tensionnelle de PAS de <140 mmHg et une cible de 140-160 mmHg chez ces patients japonais âgés.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

L'étude VALISH 2010(43) a comparé une maîtrise tensionnelle stricte (<140 mmHg) à une maîtrise modérée ( $\geq 140$  mmHg à <150 mmHg) chez 3260 patients japonais âgés (70-84 ans) avec une hypertension systolique isolée.

Après un suivi médian de 3 ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la réduction d'un critère d'évaluation composite d'**événements cardiovasculaires** (inclus: mortalité cardiovasculaire, AVC, IM, hospitalisation CV non prévue et dysfonction rénale)

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 4.2.1.2 Données observationnelles: Cible de traitement chez l'adulte atteint d'hypertension primaire non-complicquée

Afin de déterminer la cible de pression artérielle optimale, NICE 2011 rapporte aussi des études qui évaluent la relation entre les pressions artérielles obtenues sous traitement et les résultats cliniques.

NICE affirme clairement que ces études "emploient une stratification post-hoc des pressions artérielles obtenues sous traitement versus des résultats cliniques qui ne sont pas randomisés, et qui peuvent potentiellement être influencés par le fait que la réponse au traitement peut dépendre du dommage vasculaire sous-jacent. De plus, ces études n'ajustent en général pas les résultats en fonction de la pression artérielle initiale, de l'âge, et d'autres variables clés."

NICE a identifié 2 revues systématiques et 5 analyses d'ECR.

- Dans 2 études et 1 RS/MA, atteindre une pression artérielle plus haute sous traitement était associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires. (Denardo 2010(45)=A-priori subanalysis of INVEST, Shimamoto 2008(46)=within-group comparison of J-HEALTH, Wang 2005(47)= SR/MA).
- Dans 1 RS/MA, la pression artérielle systolique obtenue n'était pas corrélée au risque d'événements cardiovasculaires. La pression artérielle diastolique n'amenait pas de différence de risques tant que la pression systolique diminuait substantiellement. (Zanchetti 2009(48) )
- Dans 2 études, une pression artérielle **<140/90 mmHg était associée à un risque plus bas d'événements cardiovasculaires.** (Coca 2008(49); Shimamoto 2008(46)=within-group comparison of J-HEALTH)
- Dans 1 étude, le **risque d'AVC le plus bas** correspondait à des pressions artérielles de 115/75 mmHg. Dans une autre étude, le risque d'AVC le plus bas correspondait à une pression diastolique de <90mmHg. (Coca 2008(49))
- Chez les patients âgés avec une hypertension systolique isolée, diminuer la PAD jusque 55 mmHg n'est pas associé à une mortalité cardiovasculaire plus élevée, mais une pression diastolique basse est associée à une mortalité non-cardiovasculaire plus élevée, sauf chez les patients souffrant d'IM/d'angine de poitrine, chez lesquels une PAD <70 mmHg était associée avec un risque accru d'événements cardiovasculaires. (Fagard 2007(50) =post-hoc analysis of Syst-Eur).

Dans notre recherche de la littérature, nous avons trouvé un nombre d'analyses supplémentaires qui évaluent la relation entre la pression artérielle lors du traitement et les résultats cliniques.

Reboldi 2014(51)

Cette analyse post hoc d'un ECR de Verdecchia 2009(40) chez 1111 patients non-diabétiques, avec traitement antihypertenseur et stratification des patients avec et sans maladie cardiovasculaire, évalue une maîtrise tensionnelle stricte (PAS <130mmHg) versus une maîtrise tensionnelle standard (PAS <140 mmHg) pour un critère d'évaluation composite de **mortalité toute cause, événements cardiovasculaires et événements rénaux**. Chez les patients hypertendus sans maladie cardiovasculaire initiale, une PAS de <130 mmHg était associée à une réduction significative du critère d'évaluation composite après 2 années de suivi, contrairement aux patients avec une maladie cardiovasculaire. Les composants de ce critère d'évaluation composite qui différaient

significativement entre les deux groupes étaient: l'apparition d'une nouvelle fibrillation auriculaire et la revascularisation coronarienne.

Sim 2014(52)

Cette étude de cohorte rétrospective a suivi 398 419 patients sous traitement antihypertenseur, avec un suivi moyen de 4 ans. Le but était d'évaluer le risque de **mortalité** et d'**IRPT** pour les différentes pressions artérielles obtenues. Les pressions artérielles au dessus et en dessous de la fourchette de 130-139 mmHg étaient associées avec une augmentation significative du critère d'évaluation composite (mortalité ou IRPT). Une haute pression diastolique (>90mmHg) ainsi qu'une PAD très basse (<50mmHg) étaient associées significativement à un risque accru, versus pression diastolique de 80-89 mmHg. Les pressions diastoliques de 60-79 mmHg semblaient associées au minimum de risques.

Kario 2014(53)

Cette analyse utilise les données d'une étude de cohorte prospective qui a suivi 21591 patients japonais hypertendus, pendant 2 ans, et qui a évalué le **risque d'événements cardiovasculaires majeurs** pour différentes pressions artérielles obtenues pendant le traitement (mesurées à la maison et à l'hôpital). Les mesures à l'hôpital de pressions artérielles >150 mmHg et celles à domicile de >145 mmHg étaient associées à un risque significativement accru, comparé à des pressions plus basses (<130 mmHg pour l'hôpital et <125 mmHg pour celles mesurées à domicile). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de risque dans la fourchette de <130 à <150 mmHg (mesures à l'hôpital) et celle de <125 à <145 mmHg (mesures à domicile).

Howard 2015(54)

Cette étude de cohorte prospective chez 26875 patients >45 ans, sans AVC préalable, avec un suivi de 6,3 ans, a évalué le **risque d'AVC** pour différentes pressions atteintes, stratifiées par nombre de médicaments antihypertenseurs pris. Versus pression artérielle de 120 mmHg chez des patients non-traités, les risques semblent augmenter significativement avec une augmentation de la pression sanguine et une avec augmentation du nombre de médicaments antihypertenseurs. Le risque d'AVC était significativement plus élevé chez les patients prenant 2 ou 3 antihypertenseurs, même si leur pression artérielle était basse (<120 mmHg).

Barengo 2013(55)

Cette étude de cohorte prospective a suivi 26113 patients, aussi bien normotendus qu'hypertendus, sans anamnèse de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque ou de cancer, sur une médiane de 16 ans. Comparés au sujets normotensifs (<140/<90 mmHg) non-traités, il n'y avait pas de différence significative pour le risque de **maladies cardiovasculaires** et de **mortalité toutes causes** chez les patients hypertendus traités, chez qui l'on a obtenu une pression <140/<90mmHg. Il y avait cependant un risque significativement accru de **maladie cardiovasculaire** et de **mortalité** chez les patients hypertendus traités, et chez ceux dont soit la pression systolique, soit la pression diastolique, soit les deux n'étaient pas contrôlées (PAS > 140 mmHg et PAS > 90 mmHg).

*GRADE: LOW quality of evidence*

NICE 2011 formule la conclusion suivante "... la plupart des études cliniques ont adopté une cible de <140/90 mmHg, et il n'y a pas de preuves convaincantes pour promouvoir une cible de traitement pharmacologique de l'hypertension plus basse. Cela dit, les preuves concernant spécifiquement les cibles optimales de traitement pour l'hypertension sont inadéquates et, par conséquent, la cible optimale de traitement ne peut pas être définie avec certitude."

## 4.2.2 Facteurs de risque cardiovasculaires

### 4.2.2.1 Données observationnelles: cible de traitement chez l'adulte avec des facteurs de risque cardiovasculaire.

Reboldi 2014(51)

Cette analyse post hoc d'un ECR chez 1111 patients non-diabétiques, avec traitement antihypertenseur et stratification des patients avec et sans maladie cardiovasculaire, évalue un maîtrise tensionnelle stricte (PAS <130mmHg) versus maîtrise tensionnelle standard (PAS <140 mmHg) pour un critère d'évaluation composite de **mortalité de toutes causes, événements cardiovasculaires et événements rénaux**. Chez les patients hypertendus avec maladie cardiovasculaire initiale, une PAS cible de <130 mmHg n'était pas associée à une réduction significative du critère d'évaluation composite après 2 années de suivi, contrairement aux patients sans maladie cardiovasculaire.

Weber, 2013(56)

Cette analyse de données d'un ECR a suivi 10705 patients hypertendus avec un risque élevé d'événements cardiovasculaires, pendant 35,7 mois, et a évalué le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité pour différentes valeurs de pression artérielle obtenues durant le traitement. Une PAS obtenue de 130 à <140 mmHg, comparée à une pression >140 mmHg, était associée significativement avec une diminution du critère d'évaluation principal (**mort cardiovasculaire, IM non-fatal et AVC non-fatal**) et associée à une diminution de tous les critères d'évaluation secondaires (mort cardiovasculaire, mortalité toute cause, AVC total, IM total, événements coronariens cliniques, créatinine sérique >50%). Une PAS obtenue de 120 à <130 mmHg, comparée à une pression de 130 à <140 mmHg n'était pas associée significativement à une réduction supplémentaire du risque, sauf pour les critères d'évaluation rénaux. Une PAS obtenue très basse (110 à <120 mmHg), comparée à une PAS de 120 à <130 mmHg, était significativement associée à une augmentation de la mortalité totale et des événements coronariens cliniques.

Conclusion: Chez les patients hypertendus avec un risque cardiovasculaire élevé, les cibles de pression systoliques >140 mmHg ou <120mmHg semblent associées à un risque accru de morbidité ou mortalité. Une pression artérielle systolique de <130 mmHg semble ne pas être associée à une réduction claire du risque de morbidité ou mortalité, versus cible <140 mmHg.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 4.2.3 Personnes âgées

#### 4.2.3.1 Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥60 ans

<b>More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged ≥ 65 years</b>			
Bibliography: BPLTTC 2008 (39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>CV events : stroke (non-fatal stroke or fatal), coronary heart disease (fatal or nonfatal including sudden death) and heart failure (causing death or resulting in admission to hospital).</b>	190,605 (31studies)	RR 1.03 (95%CI 0.85 to 1.24) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 RCTs included were of low to high quality; the SR/MA itself was of moderate quality Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-2 95%CI crosses both appreciable benefit and appreciable harm

Table 51

<b>Blood pressure target &lt;140mmHG versus &gt; 140mmHg in elderly Japanese patients</b>			
Bibliography: JATOS 2008(42)(a), VALISH trial 2010(43)(b)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.12 (95%CI 0.43 to 2.9) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision: wide CI
<b>Cerebrovascular disease, cardiac and vascular disease and renal failure</b>	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.0 (95%CI 0.74 to 1.33) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 Inadequate allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision:wide CI
<b>Cardiovascular mortality, stroke, MI, unplanned CV hospitalization and renal dysfunction</b>	3,260 (1 study) 3y	b) HR 0.89 (0.6 to 1.31) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 Inadequate allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: Japanese? Imprecision:wide CI

Table 52

<b>BP target ≤140/90 mmHg versus BP target ≤150/90 in hypertensive patients older than 70 years.</b>			
Bibliography: Wei 2013(57)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence</b>

	(studies) Follow up		(GRADE)
<b>Mortality</b>	724 (1 study)	<140: 51/363 (14.0%) <150: 87/361 (24.1%) SS p=0.001	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
<b>Cardiovascular death</b>	724 (1 study)	<140: 25/363 (6.9%) <150: 50/361 (13.9%) SS p=0.002	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
<b>Stroke</b>	724 (1 study)	<140: 21/363 (5.8%) <150: 36/361 (10.0%) SS p=0.036	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
<b>Cardiovascular events</b>	724 (1 study)	<140: 40/363 (11.0%) <150: 67/361 (18.6%) SS p= 0.004	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
<b>Acute myocardial infarction</b>	724 (1 study)	<140: 9/363 (2.5%) <150: 9/361 (2.5%) NS p= 0.991	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision:-1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval

Table 53

La revue systématique et méta-analyse BPLTTC 2008(39) incluait 31 ECR avec un total de 190 606 patients hypertendus. Il n'est pas clair s'il y avait des participants diabétiques ou en insuffisance rénale. Une cible de traitement de l'hypertension plus intense fut comparée à une cible moins intense, mais les valeurs exactes pour la cible n'étaient pas spécifiées. Une distinction était faite entre les participants <65 ans et ceux ≥65 ans. La qualité de cette RS/MA a été évalué par NICE comme "modérée", surtout suite à l'inclusion d'ECR de basse à haute qualité.

Chez les patients ≥65 ans avec une hypertension non-complicquée, une diminution non-spécifiée de la pression artérielle plus intense ne résulte pas en une réduction statistiquement significative du risque **d'événements cardiovasculaires** (un composite d'AVC -fatal ou non- de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque), versus diminution non-spécifiée moins intense.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

JNC-8 a réalisé une revue systématique qui évaluait les différentes cibles de traitements de l'hypertension dans le cadre de l'hypertension primaire non-complicquée. 8 des études incluses étaient menées chez des patients  $\geq 60$  ans. Une de ces études (HYVET) était menée chez des patients de  $\geq 80$  ans. Cette étude sera commentée dans le chapitre suivant.

Des 7 ECR avec des patients de  $\geq 60$  ans, 2 essais randomisaient leurs participants dans différentes cibles de traitement.

L'étude JATOS 2005(44) et 2008(42) a comparé une cible de  $<140$  mmHg à une cible de 140-160 mmHg chez 4320 patients japonais âgés et hypertendus (65-85 ans) avec une pression systolique de  $\geq 160$  mmHg. Le suivi était de respectivement 12 mois et 2 ans.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative à 2 ans pour la **morbidité** (maladies cérébrovasculaires, maladie cardiaque et vasculaire et insuffisance rénale) et la **mortalité** entre une cible tensionnelle de PAS de  $<140$  mmHg et une cible de 140-160 mmHg chez des patients japonais âgés.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

L'étude VALISH 2010(43) a comparé une maîtrise tensionnelle stricte ( $<140$  mmHg) à une maîtrise modérée ( $\geq 140$  mmHg à  $<150$  mmHg) chez 3260 patients japonais âgés (70-84 ans) avec une hypertension systolique isolée.

Après un suivi médian de 3 ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la réduction d'un critère d'évaluation composite d'**événements cardiovasculaires** (inclus: mortalité cardiovasculaire, AVC, IM, hospitalisation CV non prévue et dysfonction rénale)

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Des 7 ECRs chez des patients  $\geq 60$  ans, 5 évaluaient l'effet d'un traitement versus aucun traitement pour une cible prédéfinie. Ceci est une façon très indirecte d'évaluer la cible de traitement la plus appropriée. Pour ce motif, nous ne décrirons ces ECRs que brièvement, sans juger les critères d'évaluation séparément.

Syst-Eur 1997(21) a comparé un traitement versus un placebo pour une cible de PAS de  $<150$  mmHg chez 4695 patients âgés, avec un suivi médian de 2 ans. Il y avait une diminution significative du critère d'évaluation principal (AVC) dans le groupe sous traitement.

SHEP 1991(16) a comparé un traitement versus un placebo chez 4736 patients âgés, avec un suivi moyen de 4,5 ans. La cible pour les individus avec une PAS au départ de  $>180$  mmHg était  $<160$  mmHg. Pour les individus avec une PAS au départ de 160-179 mmHg, la cible était une réduction d'au moins 20 mmHg. Il y avait une diminution significative du taux d'AVC chez les personnes sous traitement versus celles sans traitement.

SCOPE 2003(58) a comparé un traitement versus placebo chez 4664 patients âgés, avec un suivi moyen de 3,7 ans. La cible de traitement n'était pas mentionnée explicitement, mais le titrage des médicaments commençait à une PAS  $>160$  mmHg ou une PAD  $>85-90$  mmHg. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement ou l'absence de traitement pour le critère d'évaluation principal: un composite de mortalité cardiovasculaire, AVC non-fatal et IM non-fatal.

STOP 1991(59) a comparé un traitement versus un placebo pour une cible de <160/95 mmHg chez 1627 patients âgés, avec un suivi médian de 25 mois. Il y avait une diminution significative du critère d'évaluation principal: AVC, IM, et autre morts cardiovasculaires.

Coope and Warrender 1986(60) a comparé un traitement versus pas de traitement chez 884 patients âgés, avec un suivi moyen de 4,4 ans. La cible de traitement n'était pas mentionnée explicitement, cependant un traitement additionnel était ajouté si après 3 mois la PAS était >170 mmHg ou la PAD était >105 mmHg. Il y avait une diminution significative du taux d'AVC chez les personnes sous traitement versus celles sans traitement, mais pas de différence de mortalité ou d'incidents coronariens.

Nous avons trouvé un ECR supplémentaire par Wei 2013(61).

Dans cet ECR en protocole ouvert, dans une population chinoise relativement saine de 724 patients hypertendus, >70 ans, une cible de traitement intensive ( $\leq 140/90$  mmHg) a été comparée à une cible de traitement standard ( $\leq 150/90$  mmHg).

Dans cette population chinoise âgée, il y avait une diminution statistiquement significative de la **mortalité**, des **morts cardiovasculaires**, des **événements cardiovasculaires** et des **AVC** avec la cible de traitement  $\leq 140/90$  mmHg, comparé à la cible moins stricte de  $\leq 150/90$  mmHg.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Dans une population chinoise âgée, il n'y avait pas de diminution statistiquement significative des **infarctus aigus du myocarde** avec la cible de traitement  $\leq 140/90$  mmHg, comparé à la cible moins stricte de  $\leq 150/90$  mmHg.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.2.3.2 Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥80 ans

<b>Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.</b>			
<b>Treatment target &lt;150/80 mmHg.</b>			
Bibliography: Beckett, 2008(29)(HYVET)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	3845 (1 study)	<b>HR:0.79 (95%CI 0.65 to 0.95)</b> <b>SS</b> <b>In favour of treatment</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	3845 (1 study)	HR: 0.70 (95%CI 0.49 to 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
<b>Cardiovascular mortality</b>	3845 (1 study)	HR: 0.77 (95%CI 0.60 to 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
<b>Stroke mortality</b>	3845 (1 study)	<b>HR: 0.61 (95%CI 0.38 to 0.99)</b> <b>SS</b> <b>In favour of treatment</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	3845 (1 study)	<b>Treatment: 358/1933</b> <b>Placebo: 448/1912</b> <b>P: 0.001</b> <b>In favour of treatment</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok

Table 54

L'étude HYVET inclut 3845 patients âgés de 80 ans ou plus, avec une PAS soutenue de ≥ 160 mmHg. (Les critères d'inclusion pour la pression diastolique furent modifiés pendant le recrutement, ce qui permit d'admettre des patients avec une hypertension systolique isolée.) Les patients reçurent de l'indapamide ou un placebo et furent suivi sur une médiane d' 1,8 ans, et vers une cible de PAS <150mmHg et PAD <80mmHg.

Le critère d'évaluation principal était l'**AVC** (fatal ou non). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement et le groupe placebo pour ce critère.

Dans cette étude, le traitement a permis d'obtenir une diminution statistiquement significative de la **mortalité toute cause** et de la **mort suite à un AVC** (critères d'évaluation secondaires) versus placebo.

Une analyse en sous-groupes préspecifiés de l'étude HYVET (Beckett 2014(30)) suggère que pour les personnes  $\geq 85$  ans, versus celles de  $\geq 80$  ans, le bénéfice du traitement sur la mortalité totale, l'insuffisance cardiaque et les événements cardiovasculaires pourrait être atténué. Dans d'autres analyses de sous-groupes, il n'apparaît pas de relation claire entre la PAS initiale (divisée en tranches allant de de 160-179, 170-179 et  $>180$  mmHg) et les résultats cliniques. Un manque de puissance statistique diminue la fiabilité de ces résultats.

Le traitement antihypertenseur visant une cible de  $<150/80$  mmHg chez les personnes âgées de  $\geq 80$  ans avec hypertension systolique, diastolique, ou les deux, donne une diminution du **taux de mortalité**, de la *mortalité par AVC* et des **effets indésirables graves** comparé avec un placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Le traitement antihypertenseur visant une cible de  $<150/80$  mmHg chez les personnes âgées de  $\geq 80$  ans avec une hypertension systolique, diastolique, ou les deux, ne donne pas de **diminution du taux d'AVC** ou de la **mortalité cardiovasculaire** versus placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.2.3.3 *Données observationnelles: Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥80 ans*

Denardo 2010(45)

Cette analyse en sous-groupes préspecifiés d'un ECR de 2576 patients hypertendus a évalué l'association entre la pression sanguine obtenue et le risque d'un **critère composite de mortalité toutes causes, d'IM non-fatal, et d'AVC non-fatal**, stratifié par tranches d'âge. Cette association suivait une courbe en "J". Le nadir de pression artérielle, en dessous et au dessus duquel le risque du critère d'évaluation composite augmente, était de 140/70 mmHg chez les patients âgés ≥80 ans. Cette pression systolique est plus haute, et cette pression diastolique légèrement plus basse que le nadir de pression artérielle chez les groupes plus jeunes.

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 4.2.4 Diabète de type 2

### 4.2.4.1 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète de type 2

<b>Lower targets (LT)(&lt;130/85 mmHg) versus standard targets (ST) (&lt;140-160/90-100 mmHg) in people with diabetes</b>			
Bibliography: Cochrane Arguedas 2013(62) Including 5 RCTs: ABCD-2V 2006(63), ABCD-H 1998(64), ABCD-N 2002(65), ACCORD BP 2010(66), HOT 1998(67).			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	4733 (1 study) 4.7y	PAS  RR: 1.05 (95% (CI) 0.84 to 1.30) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: confidence interval includes a 25% increase
	2580 (4 studies) 1.9-5y	PAD  RR: 0.73 (95% CI 0.53 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis, early termination Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cardiovascular mortality</b>	4733 (1 study) 4.7y	PAS  RR: 1.04 (95% CI 0.73 to 1.48) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
	2451 (3 studies) 3.8-5y	PAD  RR: 0.73 (95% CI 0.53 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Myocardial infarction</b>	4733 (1 study) 4.7y	PAS  RR: 0.88 (95% CI 0.71 to 1.11) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
	2451 (3 studies) 3.8-5y	PAD  RR: 0.95 (95% CI 0.64 to 1.40) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis Consistency: ok Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
<b>Stroke</b>	4733 (1 study) 4.7y	PAS  <b>RR 0.58 (95% CI 0.39 to 0.88)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
	2451	PAD	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b>

	(3 studies) 3.8-5y	RR: 0.67 (95%CI 0.42 to 1.05) NS	Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis Consistency: ok Directness: ok Imprecision:
<b>Congestive heart failure</b>	4733 (1 study) 4.7y	PAS  RR: 0.93 (95% CI 0.69 to 1.24) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
	950 (2 studies) 5y	PAD  RR: 1.06 (95% CI 0.58 to 1.92) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: Inadequate randomization, no blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
<b>End-stage renal disease</b>	4733 (1 study) 4.7y	PAS  RR: 1.02 (95% CI 0.71 to 1.46) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
<b>Total serious adverse events (total serious morbidity and mortality)</b>	4733 (1 study) 4.7y	PAS  RR 1.01: (95% CI 0.91 to 1.13) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: Only one RCT Directness: ok Imprecision: ok
<b>All other serious adverse events (excluding myocardial infarction, stroke, congestive heart failure and end-stage renal failure)</b>	4733 (1 study) 4.7y	<b>PAS</b>  <b>RR 2.58 (95% CI 1.70 to 3.91)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok

Table 55

Dans cette méta-analyse Cochrane de 5 ECRs, une cible plus stricte (définie comme <130/85 mmHg) a été comparée à une cible standard (<140-160/90-100 mmHg) chez des patients atteints de diabète. Les résultats pour les cibles systoliques et diastoliques étaient calculés séparément. Les patients inclus étaient âgés de 40 à 81 ans. La durée du suivi allait de 1,9 à 5 ans. Il n'y a qu'une étude qui évaluait la cible de pression systolique. Les quatre études qui évaluait la cible de pression diastolique avaient de sérieuses lacunes méthodologiques, comme une randomisation inadéquate, ou rapportaient les résultats de manière incomplète, ce qui limite notre confiance dans ces résultats.

Trois autres MAs (Bangalore 2011(68), Reboldi 2011(69), McBrien 2012(70)) ont évalué des questions similaires mais n'ont pas été retenues pour cette revue, dans le premier cas parce que les pressions artérielles obtenues plutôt que celles ciblées ont été évaluées (68), dans un autre cas parce que les cibles de PAS et PAD ont été groupées (70), dans le troisième parce que des cibles qui de nos jours sont considérées assez hautes (<150/85) ont été rassemblées avec d'autres dans le groupe "cible intensive" (69). Malgré cela ces MA rapportent des résultats similaires à la MA Cochrane.

La revue systématique par JNC-8 inclut en plus 3 autres études (plus anciennes) qui évaluaient les cibles de pression artérielle chez des patients diabétiques (SHEP 1996(71), Syst-Eur 1999(72), UKPDS 1998(73)). Cependant, ces études évaluaient des cibles de PA qui seraient considérées trop hautes aux normes d'aujourd'hui (PAS <150 à >160 mmHg par ex.) ; ces études ne sont donc pas rapportées en détail dans ce document.

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130mmHg) ne diminue pas significativement la **mortalité** versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement la **mortalité** versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).  
*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement la **mortalité cardiovasculaire** versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement la **mortalité cardiovasculaire** versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux **d'infarctus du myocarde** versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement le taux **d'infarctus du myocarde** versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).  
*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux **d'AVC** versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement le taux **d'AVC** versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le **taux d'insuffisance cardiaque congestive** versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement le **taux d'insuffisance cardiaque congestive** versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le **taux d'insuffisance rénale en phase terminale** versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le **taux d'effets indésirables graves** (total de morbidité sérieuse et mortalité) versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) augmente significativement **tous les autres effets indésirables graves** (exclus: IM, AVC, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale en phase terminale) versus cible de PA standard (<140-160/90-100 mmHg).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 4.2.4.2 Données observationnelles: Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète type 2

Cooper-DeHoff 2010

Ceci est une analyse post-hoc d'un ECR dans un sous-groupe de 6400 patients avec 16893 patients-années de suivi, qui évalue la mortalité et les événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus atteints de diabète et de maladie coronarienne. La PAS obtenue a été analysée et comparée aux taux d'événements chez les patients sous maîtrise tensionnelle stricte (<130 mmHg), maîtrise habituelle (130-140 mmHg) et hypertension non-contrôlée (>140 mmHg). Chez les patients avec une PAS obtenue de <130 mmHg, il n'y avait pas de diminution significative pour un **critère d'évaluation composite de mortalité toute cause, IM non-fatal et AVC non-fatal**, et une augmentation limitée de la **mortalité de toutes causes**, qui devint significative pendant le suivi prolongé.

Vamos 2012

Cette étude de cohorte prospective chez 126092 patients récemment diagnostiqués diabétiques, avec un suivi médian de 3,5 ans, n'a pas trouvé de risque réduit de **mortalité toute cause** chez les patients avec une PA obtenue < 130/80 mmHg, versus patients sous contrôle "habituel" (PAS 130 à <140 mmHg et PAD 80 à <85 mmHg). Des pressions artérielles basses, <120/75 mmHg, sont associées significativement avec un risque accru de **mortalité de toutes causes**.

Sundstrom 2013(32))

Cette étude est une analyse des données d'une étude de cohorte rétrospective, en première ligne de soins, et avec un suivi médian de 4,5 ans. L'étude de cohorte incluait 34 009 patients avec un diabète type 2, sans maladie cardiovasculaire initiale. Le risque de développer des événements fut évalué en fonction de différentes valeurs de PAS et PAD, et en fonction de la présence ou l'absence de traitement. L'association du risque d'événements et de la pression artérielle suit une courbe en "U" aussi bien chez les patients avec et sans traitement.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 sans traitement antihypertenseur, le risque le plus bas de développer des **événements cardiovasculaires** se situait à une pression artérielle de 135/76mmHg, alors que le risque de **mortalité** le plus bas a été observé à une pression de 142/78 mmHg. Comparé à une PAS de <130 mmHg, une PAS >160 mmHg était associée avec un risque significativement plus élevé d'événements cardiovasculaires, mais pas de mortalité.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 avec traitement antihypertenseur, le risque le plus bas de développer des **événements cardiovasculaires** se situait à une pression artérielle de 139/74mmHg, alors que le risque de **mortalité** le plus bas a été observé à une pression de 150/79 mmHg.

#### Conclusion:

Chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2, une cible tensionnelle très stricte (PAS <130 mmHg) ne semble pas associée à une diminution plus grande du risque d'événements cardiovasculaires ou de mortalité, versus cible habituelle (PAS <140 mmHg). Des pressions artérielles basses, sous 120 à 130 mmHg, semblent associées significativement à un risque accru de **mortalité**.



## 4.2.5 Insuffisance rénale chronique

### 4.2.5.1 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale

Strict blood pressure target versus standard blood pressure target			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(74)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Mortality</b>	1806 (4 studies) 2-5 y	RR=0.86 (0.68-1.09) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (>50% of participants are African Americans) Imprecision: OK
<b>Cardiovascular mortality</b>	332 (2 studies)	RR=0.83 (0.54-1.26) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Myocardial infarction (fatal)</b>	335 (1 study)	RR=1.01 (0.06-15.95) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Stroke (fatal)</b>	632 (2 studies)	RR=1.09 (0.34-3.47) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>ESRD</b>	1506 (3 studies)	RR=1.03 (0.77-1.38) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 (>70% of participants are African Americans) Imprecision: OK

Table 56

Dans cette méta-analyse, une cible tensionnelle stricte a été comparée à une cible standard. En général, les études établissent une cible de pression artérielle pour le groupe sous contrôle strict à 10-15 mmHg de moins que le groupe sous contrôle standard. Cela dit, il y avait de la variabilité entre les études pour les cibles de pression artérielle absolue sélectionnées. Les agents antihypertenseurs utilisés pour atteindre ces pressions artérielles variaient aussi entre les études. Peu de participants souffraient de diabète.

Il n'y avait pas de réduction significative du risque de **mortalité cardiovasculaire** ou de **mortalité de toutes causes** avec un contrôle tensionnel standard versus contrôle tensionnel strict.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il n'y avait pas de réduction significative du risque **d'infarctus fatal du myocarde** avec un contrôle tensionnel standard versus contrôle tensionnel strict.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il n'y avait pas de réduction significative du risque **d'AVC fatal** avec un contrôle tensionnel standard versus contrôle tensionnel strict.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Il n'y avait pas de réduction significative du **risque d'insuffisance rénale en phase terminale** avec un contrôle tensionnel standard versus contrôle tensionnel strict.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.2.5.2 Données observationnelles: Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale

Kovesdy 2013(33)

Cette étude de cohorte rétrospective évaluait les données cliniques de 651 749 vétérans en insuffisance rénale non-dialysés sur une durée médiane de 5,8 ans. Le risque de **mortalité de toutes causes** a été évalué pour différentes combinaisons de PAS et PAD. Une courbe d'association en "J" a été observé entre la mortalité toute cause et la PAS et PAD, avec un risque accru au dessus et en dessous d'une fourchette de pression entre 130-149/70-89 mmHg.

Kovesdy 2014(75)

Cette étude de cohorte rétrospective évaluait les données cliniques de 77765 vétérans en insuffisance rénale non-dialysés sur une durée médiane de 6 ans. Le risque de mortalité de toutes causes a été évalué pour une PAS <120 mmHg versus 120-139 mmHg. Chez ces patients, une PAS obtenue de <120 mmHg était associée à une augmentation significative de la **mortalité de toutes causes**, comparé à une PAS obtenue de 120-139 mmHg.

Chiang 2014(34)

Dans cette étude observationnelle prospective, 2144 patients avec une insuffisance rénale chronique de stade 3-4 ont été suivis sur une médiane de 2,9 ans. Le risque d'**événements cardiovasculaire, besoin de thérapie de remplacement rénale** (dialyse ou transplantation) et de **mortalité de toutes causes** à différentes PAS de base (fourchette: 96 à >140mmHg) a été évalué. Une pression artérielle au départ de >140 mmHg a été associée à un risque plus élevé de devoir recourir à une thérapie de remplacement rénal, mais pas de mortalité ou d'événements cardiovasculaires, dans l'entièreté de la population de l'étude. Chez les patients traités avec des médicaments antihypertenseurs, une PAS très basse (96-110 mmHg) a été associée à une augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires, et une PAS élevée (>140 mmHg) a été associée à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et de nécessité de thérapie de remplacement rénal.

Conclusion: Chez les patients atteints d'IRC, une pression artérielle basse semble associée à un risque élevé de morbidité et mortalité, mais la définition d'une pression artérielle basse diffère entre les études (<110, <120, ou <130).

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 4.2.6 Maladies coronariennes

### 4.2.6.1 Données observationnelles: Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

Maddox(76)

Cette étude de cohorte prospective a suivi 22430 patients hypertendus et atteints de maladie coronarienne, pendant 1,8 an en moyenne, et a évalué l'association entre les trajectoires de PAS (càd les mesures en série de pressions artérielles dans le temps) et un critère d'évaluation composite de mortalité de toutes causes, d'IM ou de procédures de revascularisation. Les patients étaient stratifiés dans un groupe sans diabète ou IRC initial, ou dans un groupe avec diabète ou IRC. Les trajectoires de PA étaient définies comme bonnes (avec des valeurs aux alentours de 120 mmHg), limites (mesures autour des 130 mmHg), améliorées (PAS élevée qui a décliné à un niveau normal pendant la période d'observation) et faibles (mesures persistantes ou régulières  $\geq 140$  pour le groupe sans diabète/IRC;  $\geq 130$  mmHg pour le groupe avec diabète/IRC). Dans aucun des deux groupes, il n'y avait d'association significative entre les trajectoires de pression artérielle et le critère d'évaluation principal. Il n'y a que dans la cohorte avec diabète et IRC que les trajectoires des pressions artérielles "bonnes" et "limites" étaient associées avec une réduction significative d'IM, comparé aux trajectoires de faible contrôle.

Les trois études suivantes sont des analyses post-hoc du même ECR en protocole ouvert (INVEST(77)) qui a évalué une stratégie de traitement sur base de vérapamil comparé à une stratégie sur base d'aténolol chez des patients hypertendus, de  $\geq 50$  ans, atteints de maladie coronarienne. Dans cette étude il y avait une cible tensionnelle de  $<140/90$  mmHg pour la plupart des patients, et une cible de  $<130/85$  mmHg chez les patients diabétiques ou en insuffisance rénale.

Messerli 2006(78)

Cette analyse post-hoc d'un ECR chez 22576 patients hypertendus et avec maladie coronarienne, qui furent suivi sur 2,7 ans, a évalué l'association entre les pressions artérielles atteintes et un **critère d'évaluation composite de mortalité, IM non-fatal et AVC non-fatal**. Une association en forme de "J" a été observée entre la pression artérielle et le critère d'évaluation principal, avec un nadir de pression de 130/74 mmHg, au dessus en et dessous duquel les événements augmentaient.

Bangalore 2014(79)

Cette analyse post-hoc d'un ECR avec 22308 patients-années de suivi, chez 8354 patients hypertendus avec maladie coronarienne, âgés  $\geq 60$  ans, et avec PAS de base de  $>150$ mmHg, a évalué l'association entre les pressions artérielles atteintes et la mortalité toute cause, l'infarctus du myocarde et les AVC. Comparé à une pression artérielle atteinte de  $<140$  mmHg, une pression de 140 à  $<150$  mmHg n'était pas associée de façon significative avec une augmentation du critère d'évaluation principal: un **composite de mortalité de toutes causes, d'IM non-fatal ou d'AVC non-fatal**, et n'était pas associé non plus à une augmentation de la **mortalité de toutes causes** ou du taux d'**IM total**. Cependant, les pressions artérielles plus élevées étaient associées avec une augmentation significative de la **mortalité cardiovasculaire** et du taux d'**AVC total**.

Winchester 2013(80)

Cette analyse se base sur les données d'un ECR et de son suivi sur la mortalité, chez 16951 patients hypertendus avec maladie coronarienne et un suivi médian de 8,37 ans. L'association entre la PAS obtenue et la **mortalité de toutes causes** a été évaluée. Comparé au contrôle tensionnel usuel (PAS 130-139 mmHg), le contrôle strict (PAS  $<130$  mmHg) n'était pas associé à une diminution significative de la mortalité de toutes causes. Une pression artérielle atteinte de  $\geq 140$  mmHg était cependant associée à une augmentation significative de la mortalité de toutes causes, comparé au contrôle usuel.

Conclusion:

Chez les patients hypertendus avec maladie coronarienne, une pression artérielle obtenue de  $<140$  mmHg est associée avec de meilleurs résultats qu'une pression  $\geq 140$  mmHg. Il ne semble pas y avoir de bénéfice clair d'un contrôle tensionnel plus strict de  $<130$  mmHg.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.2.7 Insuffisance cardiaque

##### 4.2.7.1 *Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque*

Notre recherche n'a identifié aucune méta-analyse, ECR ou étude observationnelle en accord avec nos critères d'inclusion.

## 4.2.8 AVC préalable

### 4.2.8.1 Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC

Lower (<130 mmHg) versus higher (130-149 mmHg) blood pressure target in patients with recent lacunar stroke			
Bibliography: Benavente 2013 (SPS3)(81)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke	2706 (1 studies)	HR= 0.80 (95% CI 0.62 to 1.02) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: subgroup analysis, no blinding Consistency: only one study Directness: only lacunar strokes Imprecision: ok

Table 57

Ceci est un ECR en protocole ouvert chez des patients ayant souffert récemment d'un infarctus cérébral lacunaire. L'âge moyen était de 63, le suivi moyen de 3,7 ans et l'essai évaluait l'effet d'une cible de pression artérielle plus haute (130-149 mmHg) versus une cible plus basse (<130 mmHg) sur le taux d'AVC. Cependant cette étude incluait aussi bien des patients hypertendus que normotendus. Nous avons choisi de rapporter les résultats de l'analyse en sous-groupes qui se penchait uniquement sur les patients hypertendus (2706 patients). Le résultat était similaire à celui de l'étude pour l'entièreté de la population.

Chez les personnes hypertendues ayant fait un AVC, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'AVC versus cible de PAS standard (<130-149 mmHg).

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

#### 4.2.8.2 *Données observationnelles: Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC*

Arima(38)

Cette analyse post-hoc d'un ECR évalue les données de 6105 patients avec un AVC préalable, suivis sur une moyenne de 3,9 ans. Le risque de développer des événements chez des patients avec des pressions artérielles atteintes différentes fut analysé. Les résultats numériques pour les critères d'évaluations sélectionnés ne sont pas rapportés dans cet article.

Les auteurs concluent: "L'association de l'incidence d'AVC avec la pression artérielle obtenue dans le suivi était continue, sans évidence d'une courbe en "J" dans la fourchette des pressions artérielles obtenues de 112 à 168 mmHg. Les résultats des analyses basées sur le suivi pour la PAD montrent une tendance similaire pour les PAD obtenues, allant de 72 à 102 mmHg. Il y avait aussi une relation forte et continue entre les PA obtenues dans le suivi et le critère **événements cardiovasculaires majeurs.**"

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 4.3 Traitement antihypertenseur

### 4.3.1 Hypertension primaire non compliquée, avec ou sans facteurs de risque additionnels

#### 4.3.1.1 Diurétiques thiazidiques versus placebo

<b>Indapamide versus placebo in hypertension with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: NICE 2011(3); including HYVET 2008(29) and PATS 1995(82)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	4774 (2 studies) 2 years	<b>HR 0.85 (0.74 to 0.99)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Coronary heart disease event</b>	4774 (2 studies) 2 years	<b>HR 0.53 (0.36 to 0.77)</b> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency:-1 Heterogeneity was 77%. This could be due to different populations. One trial recruited adults aged 80 years+ and the other trial recruited patients with a recent TIA or stroke Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	4774 (2 studies) 2 years	<b>HR 0.72 (0.61 to 0.87)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Cardiovascular event</b>	4774 (2 studies) 2 years	<b>HR 0.77 (0.64 to 0.93)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not

cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 58

NICE 2011 (3) a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de l'indapamide versus placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Le groupe a trouvé 2 RCTs. Premièrement HYVET 2008(29), qui a suivi 3845 patients âgés de plus de 80 ans pendant une moyenne de 2 ans. Cette étude comparait l'indapamide (forme à libération prolongée) à 1,5 mg/jour avec un placebo. Ensuite PATS 1995(82), qui a suivi 3548 patients avec une ischémie cérébrale transitoire ou AVC préalable pendant une moyenne de 2,1 ans, et qui comparait 2,5mg/jour d'indapamide à un placebo.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, l'indapamide diminue significativement la **mortalité**, le taux d'**AVC**, et les **événements cardiovasculaires** versus placebo.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, l'indapamide diminue significativement les **événements coronariens**, versus placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

<b>Chlortalidone versus placebo in hypertension with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: NICE 2011; including SHEP 1991(83),(84),(85),(16), SHEP-P(86),(87), VA-NHLBI(88)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1012 (3 studies) 4.1 to 4.9 years	HR 0.87 (0.73 to 1.04) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; No ITT analysis conducted on data in one study, attrition >20% in two studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Coronary heart disease events</b>	1012 (3 studies) 4.1 to 4.9 years	HR 2.0 (0.86 to 4.67) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; No ITT analysis conducted on data in one study, attrition >20% in two studies Consistency: -1; Heterogeneity 59% Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Stroke</b>	5287 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	<b>HR 0.63 (0.49 to 0.80)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; attrition >20% in two studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cardiovascular events</b>	1012 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	HR 4.31 (0.27 to 68.84) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; No ITT analysis conducted on data in one study, attrition >20% in two studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Table 59

NICE 2011 (3) a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de la chlortalidone versus placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. 3 ECR ont été identifiés, avec 2 ECR qui incluaient des patients >60 ans avec une hypertension systolique isolée, et un ECR avec uniquement des patients <50 ans avec une hypertension modérée.

La durée du suivi allait de 4,1 ans à 4,9 ans.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone diminue significativement le taux d'**AVC** versus placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative pour la **mortalité** ou les **événements cardiovasculaires** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative pour les **événements coronariens** versus placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 4.3.1.2 Bêta-bloquants versus placebo

<b>Beta-blockers versus placebo for hypertension</b>			
Bibliography: Wiysonge 2012(89); includes IPPPSH 1985(90), MRC 1985(91), Coope 1986(60), MRCOA 1992(92)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR, 95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.99 [ 0.88, 1.11 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Coronary heart disease event</b>	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.93 [ 0.81, 1.07 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	<b>0.80 [ 0.66, 0.96 ]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Cardiovascular mortality</b>	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.93 [ 0.80, 1.09 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cardiovascular disease</b>	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	<b>0.88 [ 0.79, 0.97 ]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Withdrawal due to adverse effects</b>	23613 (4 studies)	3.38 (0.82 to 13.95) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 ;unclear

	4 to 5.8 y		randomization, allocation concealment and blinding Consistency: -1 inconsistent results across studies Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Withdrawal due to adverse effects: atenolol or propranolol</b>	16372 (2 studies) 4.9 to 5.8 y	<b>6.35 [ 3.94, 10.22 ]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 ;unclear randomization and allocation; attrition >20% in one study concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 60

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane évalue les bêta-bloquants versus placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. 4 ECR étaient inclus, avec des patients âgés de 35 à 79 ans et un suivi moyen de 4 à 5,8 ans. Un ECR utilisait l'oxprénolol pour la comparaison, produit qui n'est pas disponible en Belgique. Deux autres utilisaient de l'aténolol, et un dernier du propranolol.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants diminue significativement le taux d'**AVC** et de **maladie cardiovasculaire** versus placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants (aténolol ou propranolol) augmente significativement le taux d'**arrêts de traitement dus aux effets secondaires** versus placebo.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de la **mortalité**, des **maladies coronariennes**, et de la **mortalité cardiovasculaire** versus placebo.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative du taux d'**arrêts de traitement dus aux effets secondaires** versus placebo.  
*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 4.3.1.3 Antagonistes du calcium versus placebo

<b>Calcium channel blockers versus placebo for hypertension with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: Wright 2009(93), including Syst-Eur 1997(21)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR [95% CI])</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	4695 (1 studies) 2 years	0.86 [ 0.68, 1.09 ] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Stroke</b>	4695 (1 studies) 2 years	<b>0.58 [ 0.41, 0.84 ]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Coronary heart disease</b>	4695 (1 studies) 2 years	0.77 [ 0.55, 1.09 ] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Heart failure</b>	4695 (1 studies) 2 years	0.71 [ 0.45, 1.12 ] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cardiovascular events</b>	4695 (1 studies) 2 years	<b>0.71 [ 0.57, 0.87 ]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 61

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane compare les antagonistes du calcium à un placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Seul un ECR était inclus par la MA pour cette comparaison. Cet ECR incluait des patients relativement sains, de plus de 60 ans avec une hypertension systolique isolée, et un suivi de 2 ans. La nitrendipine était l'antagoniste du calcium utilisé dans cette étude.

Le manque de preuves limite notre confiance dans ces résultats.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes du calcium diminue significativement le taux d'**AVC** et d'**événements cardiovasculaires** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes du calcium ne résulte pas en une différence statistiquement significative pour la **mortalité**, les **maladies coronariennes** ou l'**insuffisance cardiaque** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.4 Inhibiteurs de l'ECA versus placebo

<b>ACE-inhibitors versus placebo for hypertension with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: Wright 2009(93), including HOPE HYP2000(94), HYVET(29), UKPDS-39-1998(95)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR [95% CI]) SS</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	6002 (3 studies) 2.1 to 8.4 years	<b>0.83 [0.72, 0.95]</b> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	6002 (3 studies) 2.1 to 8.4 years	<b>0.65 [0.52, 0.82]</b> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Coronary heart disease</b>	5145 (2 studies) 4.5 to 8.4 years	<b>0.81 [0.70, 0.94]</b> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Cardiovascular events</b>	5145 (2 studies) 4.5 to 8.4 years	<b>0.76 [0.67, 0.85]</b> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 62

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane compare les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à un placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. La MA incluait trois ECR dans des populations à haut risque (un ECR avec des patients ayant eu un événement cardiovasculaire précédent, un ECR avec des diabétiques et un ECR avec des patients âgés de plus de 80 ans), avec un suivi allant de 2,1 à 8,4 ans.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA diminue significativement la **mortalité**, le taux **d'AVC**, les **maladies coronariennes** et les **événements cardiovasculaires** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.5 Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine versus placebo

<b>Angiotensin receptor blockers versus placebo in hypertension patients with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: Lithell 2003(58) SCOPE			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cardiovascular events</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction = 10.9% (95% CI: -6.0 to 25.1) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Non-fatal stroke</b>	4964 (1 study) 3.7 years	<b>Risk Reduction = 27.8% (95% CI: 1.3 to 47.2)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction= 23.6% (95% CI: -0.7 to 42.1) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>New-onset diabetes mellitus</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan : 4.3% of patients Placebo: 5.3% of patients P = 0.09 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness:ok Imprecision: -1
<b>Withdrawal due to severe adverse effects</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan group: 15% Placebo group: 17% P = 0.07 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: Directness: Imprecision: -1

Table 63

Dans cet ECR en double aveugle, 4964 patients âgés (70-89 ans) avec une hypertension modérée à grave (PAS <180 mmHg), ont été traités avec soit du candésartan, soit un placebo.

Le manque de preuves limite notre confiance dans ces résultats.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine diminue significativement le taux d'**AVC non-fatals**, comparé avec un placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative **d'événements cardiovasculaires, d'AVC total, de nouveaux cas de diabète, ou d'arrêts du traitement dus aux effets indésirables** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **4.3.1.6 Chlortalidone versus hydrochlorothiazide**

Nous n'avons trouvé aucune MA et aucun ECR qui analysait directement cette comparaison chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels.

Nous avons trouvé une méta-analyse en réseau (Roush 2012(96)) qui compare indirectement la chlortalidone et l'hydrochlorothiazide. Dans cette publication , la chlortalidone était supérieure à l'hydrochlorothiazide pour prévenir les événements cardiovasculaires.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.7 Diurétiques versus bêta-bloquants

<b>Diuretics versus beta-blockers in hypertension patients with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: Wiysonge 2012(89), including Berglund 1981 (97), MRC 1985(91), HAPPY 1987(98), MRCOA 1992(92), VA COOP 1982(99)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR[95%CI])	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Mortality</b>	18241 (5 studies) 1 to 10 years	1.04 [ 0.91, 1.19 ] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: two studies 100% male Imprecision:ok
<b>Coronary heart disease</b>	18135 (4 studies) 1 to 5.8 years	1.12 [ 0.82, 1.54 ] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Stroke</b>	18135 (4 studies) 1 to 5.8 years	1.17 [ 0.65, 2.09 ] In favour of diuretic NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: -1 heterogeneity $I^2=73\%$ Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cardiovascular mortality</b>	17452 (3 studies) 3.8 to 5.8 years	1.09 [ 0.90, 1.32 ] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cardiovascular disease</b>	18135 (4 studies) 1 to 5.8 years	1.13 [ 0.99, 1.28 ] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable

			harm or benefit
<b>Withdrawal due to adverse effects</b>	11566 (3 studies) 1 to 5.8 years	1.69 [ 0.95, 3.00 ] In favour of diuretic NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: -1; heterogeneity: I <sup>2</sup> =95% Directness:ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Table 64

Note: dans cette méta-analyse la comparaison était "bêta-bloquants versus diurétiques". Nous avons précisé si un bêta-bloquant ou un diurétique était favorisé, même si le résultat était non significatif.

Wiysonge 2012{Wiysonge Charles, 2012 #686

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane compare des diurétiques à des bêta-bloquants chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Cinq ECR étaient inclus, avec des suivis allant de 1 à 10 ans. Dans deux de ces essais, seuls des hommes étaient inclus. Il y avait certains problèmes méthodologiques dans toutes les études, par exemple une randomisation et un respect du secret d'attribution peu clairs.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques comparé à un traitement par placebo ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques comparé à un traitement par placebo ne montre pas de différence statistiquement significative des **maladies coronariennes, de la mortalité cardiovasculaire ou des maladies cardiovasculaires**.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques comparé à un traitement par placebo ne montre pas de différence statistiquement significative du taux **d'AVC ou d'arrêts dus aux effets indésirables**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

#### 4.3.1.8 Diurétiques versus antagonistes du calcium

<b>Chlortalidone versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: NICE 2011(3), including ALLHAT 2002(100), SHELL 2003(101), VHAS 1998(102)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR (95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	26922 (3 studies) 2 to 4.9 years	1.03 (0.97 to 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1; Attrition was >20% in two trials. There was inadequate explanation of allocation concealment in one trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Coronary heart disease events</b>	25040 (2 studies) 2 to 4.9 years	0.94 (0.88 to 1.0) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1; Attrition was >20% in two trials. There was inadequate explanation of allocation concealment in one trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	26922 (3 studies) 2 to 4.9 years	0.94 (0.83 to 1.06) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1; Attrition was >20% in two trials. There was inadequate explanation of allocation concealment in one trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit or harm
<b>Cardiovascular events</b>	23626 (1 study) 4.9 years	0.96 (0.91 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; Attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	1882 (1 study) 32 months	0.83 (0.46 to 1.62) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1; Unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Myocardial infarction</b>	1882 (1 study) 32 months	1.17 (0.54 to 2.53) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: Unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit

Table 65

NICE 2011 (3) a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de la chlortalidone versus antagonistes du calcium chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. 3 ECR étaient inclus dans cette MA. La durée du suivi allait de 2 ans à 4,9 ans. Un ECR incluait uniquement des patients atteints d'hypertension systolique isolée.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de **la mortalité**, des **maladies coronariennes** ou des **événements cardiovasculaires** versus antagonistes du calcium.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative du taux **d'AVC**, versus antagonistes du calcium..  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de **l'insuffisance cardiaque**, versus antagonistes du calcium.  
*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

<b>Hydrochlorothiazide versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: NICE 2011(3), Including Sareli 2001(103), MIDAS 1996(104), THAI 2005(105)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1492 (3 studies) 2-36 months	HR 1.18 (0.48 to 2.90) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1; None of the trials provide adequate information on allocation concealment. One of the trials had attrition >20% and ITT analysis was not conducted on the data in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes no effect and appreciable benefit and appreciable harm
<b>Coronary heart disease events</b>	1292 (2 studies) 2-36 months	HR 0.77 (0.37 to 1.57) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1; None of the trials provide adequate information on allocation concealment. One of the trials had attrition >20% and ITT analysis was not conducted on the data in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes

			no effect and appreciable benefit and appreciable harm
<b>Stroke</b>	883 (1 studies) 36 months	HR 1.99 (0.5 to 7.97) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; Trial did not provide adequate information on allocation concealment and attrition > 20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes no effect and appreciable benefit and appreciable harm
<b>Cardiovascular events</b>	1292 (2 studies) 2-36 months	HR 1.8 (0.94 to 3.44) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Trial did not provide adequate information on allocation concealment and attrition > 20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95% CI includes both no effect and appreciable benefit or appreciable harm

Table 66

NICE 2011 (3) a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de l'hydrochlorothiazide versus antagonistes du calcium chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. 3 ECR étaient inclus dans cette MA. La durée du suivi allait de seulement de 2 mois à 3 ans. Un ECR incluait uniquement des patients atteints d'hypertension systolique isolée.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par hydrochlorothiazide ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative des **événements cardiovasculaires**, versus antagonistes du calcium..

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par hydrochlorothiazide ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de **la mortalité**, des **maladies coronariennes** ou des **AVC**, versus antagonistes du calcium.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.9 Diurétiques versus inhibiteurs ECA

<b>Chlortalidone versus ACE-inhibitors in hypertensive patients with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: NICE 2011(3), including ALLHAT 2002(100), ANBP2 2003(106)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR (95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	1.00 (0.94 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Coronary heart disease events</b>	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	0.97 (0.91 to 1.03) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: 1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	<b>0.88 (0.79 to 0.98)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: 1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Cardiovascular events</b>	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	<b>0.91 (0.86 to 0.96)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: 1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 67

NICE 2011 a réalisé une revue systématique et méta-analyse qui évaluait le traitement par chlortalidone versus traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risques additionnels. Deux ECR avec un suivi de 4,1 à 4,9 ans ont été inclus dans la MA.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone, comparé à un traitement par IECA, diminue significativement le risque **d'AVC**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone, comparé à un traitement par IECA, diminue significativement le risque **d'événements cardiovasculaires**.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone, comparé à un traitement par IECA, ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative **de la mortalité ou des maladies coronariennes**.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<b>Hydrochlorothiazide versus ACE-inhibitor in hypertensive patients with or without additional risk factors</b>			
Bibliography: NICE 2011(3), including Sareli 2001(103), PHYLLIS 2004(107)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR( 95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Coronary heart disease events</b>	507 (1 study) 2.6 years	3.02 (0.31 to 29.07) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; No information on allocation concealment and unclear on attrition Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit and appreciable harm
<b>Stroke</b>	507 (1 study) 2.6 years	3.90 (0.08 to 196.36) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; No information on allocation concealment and unclear on attrition Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit and appreciable harm
<b>Cardiovascular events</b>	507 (1 study) 2.6 years	3.90 (0.08 to 196.36) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; No information on allocation concealment and unclear on attrition Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit and appreciable harm

Table 68

NICE 2011 a réalisé une revue systématique et méta-analyse qui évaluait le traitement par hydrochlorothiazide versus traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risques additionnels. Deux ECR avec un suivi de 2 mois à 2,6 ans ont été inclus dans la MA.

L'essai avec seulement deux mois de suivi (Sareli 2001(103)) ne rapportait que la mortalité et était aussi le seul essai à ne rapporter que ce critère. Nous n'avons pas rapporté ces résultats car le suivi était trop court. Il n'y avait qu'un ECR, avec des soucis méthodologiques, qui rapportait d'autres résultats. Notre confiance dans ces résultats est donc très faible.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par hydrochlorothiazide comparé à un traitement par inhibiteurs ECA ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative **des événements de maladie coronarienne, du taux d'AVC, ou des maladies cardiovasculaires.**

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.10 Diurétiques versus antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Notre recherche n'a trouvé aucune MA ou ECR pour cette comparaison en accord avec nos critères d'inclusion.

#### 4.3.1.11 Bêta-bloquants versus inhibiteurs ECA

<b>Beta-blockers versus ACE-inhibitors for hypertensive patients with or without additional risk factors.</b>			
Bibliography: Wiysonge 2012(89), including AASK(108) and UKPDS-39(95)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cardiovascular disease</b>	1635 ( 2 )	Acei vs Beta-blockers 0.81 [ 0.63, 1.04 ]	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -2 (population with 100% CKD or 100% diabetes) Imprecision: -1

Table 69

Dans cet essai/méta-analyse, des études comparant des ARAII et des IECA versus des bêta-bloquants ont été regroupées. Il y avait une analyse séparée uniquement pour le critère d'évaluation "maladies cardiovasculaires". En ce qui concerne les deux études avec des IECA, tous les patients de l'étude AASK étaient atteints de maladie rénale hypertensive et tous les patients de l'étude UKPDS-39 étaient atteints de diabète de type 2, ce qui rend les conclusions difficilement applicables au reste de la population.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne résulte pas en une différence statistiquement significative du taux de **maladies cardiovasculaires** versus traitement par inhibiteurs de l'ECA.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.12 Bêta-bloquants versus antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

<b>Beta blockers versus angiotensin receptor blockers in hypertension patients</b>			
Bibliography: Dahlöf/LIFE 2002(109) (reported by: Wiysonge 2012, NICE 2011, JNC-8 2014)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Composite (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke) and death</b>	9193 (1) 4.8 years	<b>HR: 0.87 (0.77-0.98)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1, all patients had LVH Imprecision: ok
<b>Cardiovascular mortality</b>	9193 (1) 4.8 years	HR: 0.89 (0.73-1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	9193 (1) 4.8 years	<b>HR: 0.75 (0.63-0.89)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Myocardial Infarction</b>	9193 (1) 4.8 years	HR: 1.07 (0.88-1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Total mortality</b>	9193 (1) 4.8 years	HR: 0.90 (0.78-1.03) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Heart failure (with hospital admission)</b>	9193 (1) 4.8 years	HR: 1.16 (0.92-1.45) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>New onset diabetes</b>	9193 (1) 4.8 years	<b>HR: 0.75 (0.63-0.88)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Table 70

Cet ECR rapporte les résultats de l'étude LIFE, qui comparait un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (losartan) avec un bêta-bloquant (aténolol) chez des patients hypertendus avec une hypertrophie du ventricule gauche confirmée. L'étude est de bonne qualité et sponsorisée par l'industrie.

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, comparé à un traitement par bêta-bloquants, diminue significativement le taux **d'AVC**.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, comparé à un traitement par bêta-bloquants, diminue significativement les **nouveaux cas de diabète**.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, comparé à un traitement par bêta-bloquants, diminue statistiquement significativement les événements décrits par **le critère d'évaluation composite** (mort cardiovasculaire, IM et AVC).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, comparé à un traitement par bêta-bloquants, ne permet pas de montrer une diminution statistiquement significative de **la mortalité cardiovasculaire, des IM de la mortalité totale ou de l'insuffisance cardiaque**.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 4.3.1.13 Bêta-bloquants versus antagonistes du calcium

<b>Beta-blockers versus calcium channel blockers in hypertensive patients with and without additional risk factors</b>			
Bibliography: Wiysonge 2012(89), including: AASK 2002(108), ELSA 2002(110), INVEST 2003(111), ASCOT 2005(112)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Total mortality</b>	44825 ( 4 )	RR: 1.07 [ 1.00, 1.14 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
<b>CHD</b>	44167 ( 3 )	RR: 1.05 [ 0.96, 1.15 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	44167 (3)	<b>RR: 1.24 [ 1.11, 1.40 ]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
<b>Cardiovascular mortality</b>	44825 (4)	RR: 1.15 [ 0.92, 1.46 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
<b>Cardiovascular disease</b>	19915 (2)	<b>RR: 1.18 [ 1.08, 1.29 ]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, the study that contributes more weight to the pooled risk ratio has a high risk of bias (open treatment) Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
<b>Withdrawal due to adverse effects</b>	11591 (2)	RR: 1.20 [ 0.71, 2.04 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok

Table 71

Dans cette méta-analyse, des ECR comparant des bêta-bloquants à des antagonistes du calcium furent rassemblés. Les études étaient de bonne qualité, mais les deux plus larges étaient en protocole ouvert. Les deux études plus petites recrutaient des personnes plus jeunes. Les critères de sélection étaient divers, mais en général la population sélectionnée était plutôt à haut risque (avec, par exemple, une maladie coronarienne ou un nombre de facteurs de risque requis).

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative de la **mortalité totale**, versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative **des maladies coronariennes**, versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants diminue significativement le taux **d'AVC**, versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative de la **mortalité cardiovasculaire**, versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants augmente statistiquement significativement les **maladies cardiovasculaires**, versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative des **arrêts pour cause d'effets secondaires**, versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 4.3.1.14 Inhibiteurs de l'ECA versus antagonistes du calcium

<b>Ace inhibitors versus CCB</b>			
Bibliography: NICE 2001(3), including ALLHAT 2002(100), JMIC 2004(113), STOP-H2 1999(114)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	23625 (3)	1.04 [0.98 – 1.11] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Myocardial Infarction</b>	23619 (3)	0.94 [ 0.74 – 1.19] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: -1, I <sup>2</sup> : 69% Directness: ok Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	23619 (3)	<b>1.15 [1.03 – 1.27]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	23619 (3)	<b>0.85 [ 0.78 – 0.93]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>New onset diabetes</b>	15501 (2)	<b>0.85 [0.76 – 0.94]</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, one study open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 72

Nice 2011 compare 3 études dans une méta-analyse pour évaluer l'effet des IECA versus antagonistes du calcium chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque. Deux des trois études incluses étaient conduites avec une structure PROBE (prospective randomized open blinded end-point). Le plus grand essai affirmait être en double aveugle mais ne donnait pas de détails sur le respect de l'aveugle. Les personnes sélectionnées étaient âgées de 55 ans ou plus.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne donne pas de différence statistiquement significative pour la **mortalité** versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne donne pas de différence statistiquement significative pour le taux **d'IM** versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA augmente significativement le taux **d'AVC** versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA diminue significativement **l'insuffisance cardiaque** versus traitement par antagonistes du calcium..

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA diminue significativement les **nouveaux cas de diabète** versus traitement par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### *4.3.1.15 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine versus antagonistes du calcium*

JNC-8 2014(8) et NICE 2011(3) ont trouvé trois études qui comparaient les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine au antagonistes du calcium, mais elles ne furent pas incluses dans une méta-analyse. Tous les patients étaient à haut risque, avec des facteurs de risques cardiovasculaires ou des événements précédents.

Deux des études rapportaient une diminution statistiquement significative du nombre de nouveaux cas de diabète avec les ARAII (CASE-J 2008(115), VALUE 2004(116)).

Une étude (MOSES 2005(117)) a rapporté une diminution statistiquement significative des événements cardiovasculaires fatals et non-fatals et également une diminution des événements du critère d'évaluation principal (composite).

Une autre étude (VALUE 2004(116)) a rapporté un nombre statistiquement significatif plus bas du nombre d'IM fatals et non-fatals avec l'antagoniste du calcium.

Ces résultats viennent cependant d'études individuelles et non de méta-analyses, et nous ne savons pas si l'effet serait maintenu lorsque ces études sont regroupées. Nous ne pouvons dès lors pas offrir d'évaluation de la qualité des preuves.

#### 4.3.1.16 Inhibiteurs de l'ECA versus antagonistes des récepteurs de l'angiotensine chez des patients sans comorbidités

<b>Angiotensin converting enzyme inhibitor versus angiotensin receptor blocker</b>			
Bibliography: Nice 2011(3), including: ONTARGET 2008(118), CORDIB 2009(119)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	20978 ( 2 ) 56 months	HR 0.98 (0.9 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MI (fatal and non-fatal)</b>	20978 ( 2 ) 56 months	HR 1.07 (0.94 to 1.22) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
<b>Stroke (fatal and non-fatal)</b>	20978 ( 2 ) 56 months	HR 0.92 (0.8 to 1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
<b>Coronary revascularisation</b>	17118 ( 1 ) 56 months	HR 1.02 (0.95 to 1.1) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>New onset diabetes</b>	17118 ( 1 ) 56 months	HR 1.12 (0.97 to 1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
<b>Heart failure</b>	17118 ( 1 ) 56 months	HR 1.05 (0.93 to 1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
<b>Study drug withdrawal</b>	17118 ( 1 ) 56 months	<b>HR 0.87 (0.81 to 0.92)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1, Patients who entered the trial had already been 'filtered' at run-in to exclude those with poor compliance or who did not perform well

Imprecision: -1, 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 73

Pour cette méta-analyse NICE 2011(3) a employé deux études: ONTARGET 2008(118) et CORD IB 2009(119) qui ont comparé l'emploi d'un IECA avec celui d'un ARAII. L'étude ONTARGET n'était pas sélectionnée par JNC-8 car tous les patients n'étaient pas hypertendus (à peu près 70% avec hypertension). NICE a choisi de l'inclure et de la comparer avec CORD IB 2009. Les effets étaient similaires entre les deux études. Il est difficile de donner plus d'informations sur l'étude CORD IB, car elle était publiée en tchèque et nous n'en avons pas la traduction.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative de la **mortalité** versus traitement par ARAII.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative des **IM** versus traitement par ARAII.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du taux **d'AVC** versus traitement par ARAII.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du taux de **revascularisation coronaire** versus traitement par ARAII.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du nombre de **nouveaux cas de diabète** versus traitement par ARAII.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du taux **d'insuffisance cardiaque** versus traitement par ARAII.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par inhibiteurs de l'ECA montre une diminution statistiquement significative des **arrêts dus aux effets indésirables** versus traitement par ARAI.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.17 Antagonistes du calcium + diurétiques versus placebo + diurétiques

<b>Diuretics + calcium channel blocker (felodipine) versus Diuretic plus placebo</b>			
Bibliography: FEVER 2005 (120)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>All cause death</b>	9800 ( 1) 40 months	<b>HR: 0.69 (0.54 – 0.89)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>Cardiovascular death</b>	9800 ( 1) 40 months	<b>HR: 0.67 (0.48-0.91)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>All cardiovascular events</b>	9800 ( 1) 40 months	<b>HR: 0.73 (0.61 – 0.86)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>All cardiac events</b>	9800 ( 1) 40 months	<b>HR:0.65 (0.47-0.89)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>Coronary events</b>	9800 ( 1) 40 months	<b>HR: 0.68 (0.49 – 0.92)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>Heart Failure</b>	9800 ( 1) 40 months	HR: 0.70 (0.37-1.30) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: -1 for large CI, includes both no effect and sizeable benefit and harm
<b>Stroke (fatal and non-fatal)</b>	9800 ( 1) 40 months	<b>HR: 0.73 (0.60-0.89)</b> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>Fatal Stroke</b>	9800 ( 1) 40 months	HR: 0.72 (0.45–1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>Non-fatal stroke</b>	9800	<b>HR: 0.74 (0.59 – 0.91)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>

	( 1) 40 months	<b>SS</b>	Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
<b>Renal failure</b>	9800 ( 1) 40 months	HR: 1.38 (0.54-3.52) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: -1 for large CI
<b>New onset diabetes</b>	9800 ( 1) 40 months	HR:1.20 (0.76-1.90) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: -1 for large CI

Table 74

Nous n'avons trouvé qu'un essai randomisé, en double aveugle, qui compare un diurétique et un antagoniste du calcium à un diurétique et à un placebo. Cette étude était conduite chez 9800 patients chinois hypertendus (âge moyen >60 ans) avec un événement cardiovasculaire préalable. L'étude était de bonne qualité.

Chez des patients hypertendus, avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques et antagonistes du calcium, comparé à un traitement par diurétiques et placebo, montre une diminution statistiquement significative de: **mortalité toute cause, mort cardiovasculaire, événements cardiovasculaires (tous), événements cardiaque (tous), événements coronariens, AVC fatal et non-fatal combiné, et AVC non-fatal considéré à part.**

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus, avec ou sans facteurs de risques additionnels, le traitement par diurétiques et antagonistes du calcium, comparé au traitement par diurétiques et placebo, ne montre pas de différence statistiquement significative de: **l'insuffisance cardiaque, AVC fatal, insuffisance rénale et nouveau cas de diabète.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

*4.3.1.18 Antagoniste du calcium + ARAII versus antagonistes du calcium + bêta-bloquants versus antagonistes du calcium plus diurétiques*

<b>Calcium channel blockers plus angiotensin receptor blockers versus calcium channel blockers plus beta-blockers versus calcium channel blockers plus diuretics in hypertension patients with and without additional risk factors</b>			
Bibliography: COPE 2011(121); subgroup analysis Ogihara 2012(122)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	3501 (1) 3.6 years	CCB+BB vs CCB+ARB: HR: 0.95 (0.54-1.67) NS <hr/> CCB+ARB vs CCB+TD: HR: 1.07 (0.61-1.89) NS <hr/> CCB+BB vs CCB +TD: HR: 1.02 (0.57 – 1.82) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>New onset diabetes</b>	3501 (1) 3.6 years	CCB+BB vs CCB+ARB: <b>HR: 1.85(1.08-3.16) SS</b> <hr/> CCB+ARB vs CCB+TD: 0.64 (0.37 – 1.11) NS <hr/> CCB+BB vs CCB +TD: 1.18 (0.74 – 1.90) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Fatal and non-fatal stroke in subgroup ≥65y</b>	1533 (1) 3.6 years	CCB+BB vs CCB+ARB: 1.79 (0.80-4.01) <hr/> CCB+ARB vs CCB+TD: 1.53 (0.55 – 4.31) <hr/> CCB+BB vs CCB +TD: <b>2.74 (1.08 – 6.96) SS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1, open label, subgroup analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, large CI
<b>All-cause mortality in subgroup ≥65y</b>	1533 (1) 3.6 y	CCB+BB vs CCB+ARB: 0.99 (0.54-1.82) <hr/> CCB+ARB vs CCB+TD: 1.36 (0.69-2.65) <hr/> CCB+BB vs CCB +TD: 1.34 (0.69-2.60)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1, open label, subgroup analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, large CI
<b>New-onset diabetes</b>	1533 (1) 3.6y	CCB+BB vs CCB+ARB: <b>2.47 (1.03 – 5.91) SS</b> <hr/> CCB+ARB vs CCB+TD: 0.47 (0.19-1.15) <hr/> CCB+BB vs CCB +TD: 1.16 (0.58-2.29)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1, open label, subgroup analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, large CI

Table 75

Les deux études qui apportent des preuves pour ces comparaisons sont l'essai original (COPE 2021) et une analyse d'un sous-groupe prédéfini (Ogihara 2012). L'étude était en protocole ouvert, mais

avec une évaluation en insu (PROBE). Un infarctus de myocarde préalable ou une intervention cardiovasculaire préalable étaient des critères d'exclusions.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et ARAII, ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et ARAII, ne montre pas de différence statistiquement significative **des nouveaux cas de diabète**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement antagoniste du calcium et ARAII, ne montre pas de différence statistiquement significative des **AVC fatals et non-fatals**, ou de la **mortalité**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et ARAII, montre une augmentation statistiquement significative **des nouveaux cas de diabète**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et ARAII, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité** ou des **nouveaux cas de diabète**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et ARAII, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative des **AVC fatals ou non**, de la **mortalité** ou **des nouveaux cas de diabète**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquants, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité** ou des **nouveaux cas de diabète**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du

calcium et diurétique thiazidique, montre une augmentation statistiquement significative **des AVC fatals et non-fatals**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquants, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité ou des **nouveaux cas de diabète**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

#### 4.3.1.19 Inhibiteurs de l'ECA + antagonistes du calcium versus inhibiteurs de l'ECA + diurétiques

<b>ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension</b>			
Bibliography: ACCOMPLISH 2008 (123)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Composite of cv events and death from cv causes (PO)</b>	11506 ( 1) 36 months	<b>HR: 0.80 (0.72-0.90) SS</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1; 95% confidence interval includes both 1) appreciable benefit or harm and 2) non-appreciable benefit or harm
<b>Death from CV causes</b>	11506 ( 1) 36 months	HR: 0.80 (0.62 – 1.03) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
<b>Fatal and non-fatal MI</b>	11506 ( 1) 36 months	<b>HR: 0.78 (0.62 – 0.99) SS</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) appreciable benefit or harm and 2) non-appreciable benefit or harm
<b>Fatal and non-fatal stroke</b>	11506 ( 1) 36 months	HR: 0.84 (0.65 – 1.08)	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm

Table 76

Dans cet ECR, 11506 patients hypertendus de plus de 55 ans, avec un risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisés et traités soit par un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA + diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Tous les patients devaient avoir au minimum un symptôme de lésion d'organe dû à l'hypertension ou une maladie cardiovasculaire.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par inhibiteur de l'ECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique,

montre une diminution statistiquement significative des événements du **critère d'évaluation principal composite** (événements cardiovasculaires et morts pour causes cardiovasculaires).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité pour causes cardiovasculaires**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par inhibiteur de l'ECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative **des infarctus du myocarde fatals et non-fatals**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, ne montre pas de différence statistiquement significative **des AVC fatals et non-fatals**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### *4.3.1.20 Hypertension résistante*

Notre recherche n'a identifié aucune méta-analyse ou ECR correspondant à nos critères d'inclusion.

## 4.3.2 Patients âgés >60 ans

### 4.3.2.1 Diurétiques thiazidiques versus placebo

Thiazide diuretic versus placebo in elderly hypertension patients			
Bibliography: SHEP 1991(124)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Mortality</b>	4736 (1 study) 4.5 years	0.87 (0.73, 1.05) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Coronary heart disease events</b>	4736 (1 study) 4.5 years	<b>0.75 CI (0.60, 0.94)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	4736 (1 study) 4.5 years	<b>0.64 (0.50, 0.82)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	4736 (1 study) 4.5 years	<b>0.51 (0.37, 0.71)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 77

Cet ECR incluait 4736 patients âgés (>60 ans) avec une hypertension systolique isolée, et comparait un traitement par diurétique thiazidique (chlortalidone) à un placebo. La durée médiane de suivi était 4,5, ans.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétiques thiazidiques diminue significativement le taux d'**AVC** et d'**insuffisance cardiaque** versus placebo.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétique thiazidique, diminue significativement **les événements coronariens** versus placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité** versus placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

<b>Thiazide diuretic versus placebo in elderly hypertension patients</b>			
Bibliography: HYVET 2008(29)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	3845 (1 study) 1.8 years	<b>0.79 (0.65 to 0.95)</b> <b>SS</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	3845 (1 study) 1.8 years	0.70 (0.49 to 1.01) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cardiovascular death</b>	3845 (1 study) 1.8 years	0.77 (0.60 to 1.01) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Stroke mortality</b>	3845 (1 study) 1.8 years	<b>0.61 (0.38 to 0.99)</b> <b>SS</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Serious adverse events</b>	3845 (1 study) 1.8 years	<b>indapamide: 358/1933</b> <b>placebo: 448/1912</b> <b>P: 0.001 in favour of indapamide</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; no CI

Table 78

Cet ECR incluait 3845 patients très âgés (>80 ans) avec une hypertension systolique isolée, et comparait un traitement par diurétique thiazidique (indapamide) à un placebo. La durée moyenne de suivi était de 1,8 an.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétique thiazidique diminue significativement la **mortalité, la mortalité par AVC et les effets indésirables graves** versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative du taux **d'AVC** ou de **mort cardiovasculaire** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 4.3.2.2 Bêta-bloquants versus placebo

<b>Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly</b>			
Bibliography: Coope-Warrender 1986(60)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (Rate of treatment/rate of control (95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	884 (1 study) 4.4 years	0.97 (0.70 to 1.42) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; no placebo Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Coronary attacks</b>	884 (1 study) 4.4 years	1.03 (0.63, 1.63) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; no placebo Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Stroke</b>	884 (1 study) 4.4 years	<b>0.58 (0.35, 0.96)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; no placebo Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 79

Dans cet ECR chez 884 patients âgés (0 à 79 ans) et hypertendus, le traitement par bêta-bloquant était comparé à l'absence de traitement. La durée de suivi était 4,4 ans.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à l'absence de traitement, montre une diminution statistiquement significative du taux d'**AVC**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à l'absence de traitement, ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité** ou du taux d'**attaques coronariennes**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

<b>Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly</b>			
Bibliography: STOP 1991(59)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1627 (1 study) 25 months	<b>0.57 (0.37 to 0.87)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	1627 (1 study) 25 months	<b>0.53 (0.33, 0.86)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Myocardial infarction</b>	1627 (1 study) 25 months	0.87 (0.49,1.56) <b>NS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Stroke, myocardial infarction, other cardiovascular death (composite)</b>	1627 (1 study) 25 months	<b>0.60 (0.43, 0.85)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 80

Dans cet ECR chez 1627 patients âgés (70 à 84 ans) et hypertendus, le traitement par bêta-bloquant était comparé à un placebo. La durée de suivi était 4,4 ans.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à un placebo, montre une diminution statistiquement significative de la **mortalité**, des **AVC** et d'un **composite d'AVC, IM, et mort cardiovasculaire**.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à un placebo, ne montre pas de différence statistiquement significative des **infarctus du myocarde**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 4.3.2.3 Antagonistes du calcium versus placebo

Calcium channel blockers versus placebo in elderly hypertension patients			
Bibliography: Syst-Eur 1997(21)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Mortality</b>	4695 (1 study) 2 years	0.86 CI (0.67, 1.10) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness:ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Fatal and non-fatal cardiac endpoints</b>	4695 (1 study) 2 years	<b>0.71 CI (0.54, 0.95)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	4695 (1 study) 2 years	<b>0.59 CI (0.38, 0.79)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	4695 (1 study) 2 years	Rate per 1000 py: 29% ↓ in txt group CI (-53, 10) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Table 81

Cet ECR chez 4695 patients âgés (>60 ans) avec hypertension systolique isolée, a comparé un antagoniste du calcium à un placebo. La durée médiane de suivi était 24 mois.

Chez des patients âgés avec une hypertension systolique isolée, le traitement par antagoniste du calcium, comparé à un placebo, montre une différence statistiquement significative du taux d'**AVC**.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients âgés avec une hypertension systolique isolée, le traitement par antagoniste du calcium, comparé à un placebo, diminue statistiquement significativement les **critères d'évaluation cardiaques**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients âgés avec une hypertension systolique isolée, le traitement antagoniste du calcium, comparé à un placebo, n'apporte pas de différence statistiquement significative du taux de la **mortalité ou du taux d'insuffisance cardiaque.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.2.4 Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine versus placebo

<b>Angiotensin receptor blockers versus placebo in elderly hypertension patients</b>			
Bibliography: Lithell 2003(58)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cardiovascular events</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction = 10.9% (95% CI: -6.0 to 25.1) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Non-fatal stroke</b>	4964 (1 study) 3.7 years	<b>Risk Reduction = 27.8% (95% CI: 1.3 to 47.2)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction= 23.6% (95% CI: -0.7 to 42.1) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>New-onset diabetes mellitus</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan : 4.3% of patients Placebo: 5.3% of patients P = 0.09 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness:ok Imprecision: -1
<b>Withdrawal due to severe adverse effects</b>	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan group: 15% Placebo group: 17% P = 0.07 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: Directness: Imprecision: -1

Table 82

Dans cet ECR en double aveugle, 4964 patients âgés (70-89 ans) avec une hypertension modérée à grave (PAS <180 mmHg), ont été traités avec soit du candésartan, soit avec un placebo et suivis pendant 3,7 ans.

Le manque de preuves limite notre confiance dans ces résultats.

Chez les patients âgés hypertendus, le traitement par ARAll diminue significativement le taux d'**AVC non-fatals** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients âgés hypertendus, le traitement par ARAll ne montre pas de différence statistiquement significative d'**événements cardiovasculaires**, d'**AVC total**, de **nouveaux cas de diabète**, ou d'**arrêts du traitement dus aux effets secondaires** versus placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.2.5 Inhibiteurs de l'ECA versus diurétiques

<b>Diuretic (hydrochlorothiazide) versus ACE-inhibitor in elderly hypertensive patients.</b>			
Bibliography: ANBP2(106)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	6,083 (1 study) 4.1 years	0.90 (0.75, 1.09) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>All cardiovascular events or all-cause mortality (composite)</b>	6,083 (1 study) 4.1 years	0.89 (0.79, 1.00) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
<b>Myocardial infarction</b>	6,083 (1 study) 4.1 years	<b>0.68 (0.47, 0.98)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Stroke</b>	6,083 (1 study) 4.1 years	1.02 (0.78, 1.33) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Heart failure</b>	6,083 (1 study) 4.1 years	0.85 (0.62, 1.18) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Table 83

Cet ECR à protocole en ouvert chez 6083 patients âgés (65 à 84 ans) et hypertendus a comparé un traitement par hydrochlorothiazide à un traitement par inhibiteurs de l'ECA. La durée médiane de suivi était 4,1 ans.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par hydrochlorothiazide, comparé à un traitement par IECA, diminue significativement le taux d'**infarctus du myocarde**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par hydrochlorothiazide, comparé à un traitement par inhibiteur de l'ECA, ne montre pas de différence statistiquement significative pour un **composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité toute cause.**

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par hydrochlorothiazide, comparé à un traitement par inhibiteur de l'ECA, ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de **mortalité**, du taux d'**AVC** ou du taux d'**insuffisance cardiaque.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.2.6 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine versus inhibiteurs de l'ECA

L'étude ONTARGET 2008 (125) est une étude en double aveugle qui compare un inhibiteur de l'ECA à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, et à une combinaison de ces deux médicaments chez 25620 patients avec une maladie vasculaire ou avec un diabète, patients à haut risque, sans insuffisance cardiaque. Le suivi était de 56 mois.

Le critère d'évaluation principal était un composite de mort de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque de ce **critère d'évaluation composite principal** avec un inhibiteur de l'ECA, comparé à un ARAII

Il y avait une augmentation statistiquement significative du nombre **d'arrêts** et de la **toux** avec un inhibiteur de l'ECA, comparé à un ARAII.

Il y avait une diminution statistiquement significative du nombre **de symptômes d'hypotension** avec un inhibiteur de l'ECA, comparé à un ARAII.

Dans les analyses en sous-groupes pour la pression systolique, les participants hypertendus ne montrèrent pas de différence statistiquement significative pour le risque de développer le critère d'évaluation principal.

#### 4.3.2.7 Inhibiteurs de l'ECA + antagoniste du calcium versus inhibiteurs de l'ECA + diurétiques

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥65			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)(123)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)	7640 (1 study) 36 months	HR: <b>0.81 (0.71 – 0.92)</b> SS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 84

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥70			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)(123)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)	4703 (1 study) 36 months	HR: <b>0.79 (0.67 – 0.93)</b> SS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 85

Dans cet ECR, 11506 patients hypertendus de plus de 55 ans, avec un risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisés soit pour un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA plus diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Il y avait deux analyses de sous-groupes chez les personnes âgées, une dans les participants de plus de 65 ans, une dans les participants de plus de 70 ans. Comme il s'agit d'une analyse de sous-groupes provenant d'une seule étude, notre confiance en ces résultats est limitée.

Chez des personnes âgées (>60 ans) atteintes d'hypertension, le traitement par inhibiteur de l'ECA plus antagoniste du calcium, comparé à un inhibiteur de l'ECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative d'un **critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire**.

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

4.3.2.8 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine + antagonistes du calcium versus antagonistes des récepteurs de l'angiotensine + diurétiques

<b>Angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker versus angiotensin receptor blocker plus diuretic in elderly patients</b>			
Bibliography: Ogihara 2014(126), Saruta 2015(127)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.83 (95% CI: 0.59 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cardiovascular events</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.83 (95% CI: 0.65 to 1.07) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cardiovascular mortality</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.70 (95% CI: 0.34 to 1.43) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or and appreciable benefit
<b>Non-fatal stroke</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.95 (95% CI: 0.66 to 1.35) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or and appreciable benefit
<b>Non-fatal myocardial infarction</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.55 (95 CI: 0.24 to 1.24) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or and appreciable benefit
<b>Withdrawal because of severe adverse effects</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years)	<b>ARB + CCB: 77/2568</b> <b>ARB + diuretic: 131/2573</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>Favours ARB+CCB</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Malignancy</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years)	ARB + CCB: 2.5% ARB + diuretics: 3.1% P=0.17 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Hyperuricemia</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years)	<b>ARB+CCB: 2.6%</b> <b>ARB+diuretics: 6.5%</b> <b>P&lt;0.001</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok

		<b>Favours ARB+CCB SS</b>	Imprecision: -1; no CI
<b>Arrhythmia</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	ARB+CCB: 16/2568 ARB+diuretic: 18/2573 P= 0.86 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Death of unknown causes (except sudden death)</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	ARB+CCB: 9/2568 ARB+diuretic: 12/2573 P= 0.66 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Renal dysfunction</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	ARB+CCB: 11/2568 ARB+diuretic: 7/2573 P= 0.35 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Total serious adverse events</b>	5141 ( 1 study) 3 to 4.5 years	<b>ARB+CCB: 211/2568</b> <b>ARB+diuretic: 253/2573</b> <b>P= 0.029</b> <b>Favours ARB+CCB SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI

Table 86

Cet ECR en protocole ouvert (Ogihara 2014(126)) chez 5141 personnes âgées japonaises atteintes d'hypertension et avec un haut risque cardiovasculaire, a comparé un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine + antagoniste du calcium avec un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine + diurétique. La durée du suivi allait de 3 ans à 4,5 ans. Une seconde publication (Saruta 2015(127)) évalue les critères de sécurité chez ces patients.

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par ARAll plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine plus diurétique ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité** et des **événements cardiovasculaires**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par ARAll plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine plus diurétique ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité cardiovasculaire**, des **AVC non-fatals** et des **infarctus du myocarde non-fatals**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez des patients âgés hypertendus avec un traitement par ARAll plus antagoniste du calcium, comparé aux patients avec un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine plus diurétique, il y avait significativement moins d'**effets secondaires graves**, d'**arrêts de traitement pour cause d'effets secondaires graves** et d'**hyperuricémie**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients âgés hypertendus avec un traitement par ARAll plus plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine plus diurétique, il n'y avait

pas de différence statistiquement significative dans les taux de **malignité, arythmie, mort de cause inconnue** ou **dysfonction rénale**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Une analyse en sous-groupes de cet ECR (Ogihara 2015(128)) a évalué les résultats chez les patients âgés de <75 et de ≥75 ans. Dans cette analyse, il y avait une diminution statistiquement significative des **événements cardiovasculaires** dans le groupe des ≥75 ans, mais pas dans le groupe des <75 ans, quand un traitement par ARAII+antagoniste du calcium est comparé à un traitement par ARB+diurétique.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

4.3.2.9 Haute dose d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine versus antagonistes des récepteurs de l'angiotensine + antagonistes du calcium

<b>Higher dose angiotensin receptor blocker versus angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker in elderly hypertension patients</b>			
Bibliography: Ogawa 2012(129) (OSCAR)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cardiovascular events</b>	1217 (1 studies) 3 years	1.31 (95% CI: 0.89 to 1.96) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cerebrovascular disease</b>	1217 (1 studies) 3 years	1.75 (95% CI: 0.92 to 3.35) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Coronary artery disease</b>	1217 (1 studies) 3 years	0.92 (95% CI: 0.31 to 2.75) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Heart failure</b>	1217 (1 studies) 3 years	1.56 (95% CI: 0.64 to 3.83) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Deterioration of renal function</b>	1217 (1 studies) 3 years	2.39 (95% CI: 0.21 to 26.71) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Non-cardiovascular</b>	1217	0.85 (95% CI: 0.35 to 2.06)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>

<b>death</b>	(1 studies) 3 years	NS	Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Serious adverse effects</b>	1217 (1 studies) 3 years	High dose ARB: 47 / 578 ARB+CCB: 51 / 586 P = 0.75 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI

Table 87

Dans cet ECR à structure ouverte, 1217 patients âgés (65-84 ans) japonais atteints d'hypertension, avec un haut risque cardiovasculaire, et dont la pression artérielle n'était pas contrôlée avec uniquement un ARAI (olmesartan 20mg/j), ont été randomisés dans un groupe avec traitement par une haute dose d'ARAI (40 mg/j) ou dans un groupe avec la même dose d'ARAI (20 mg/j) mais avec ajout d'un antagoniste du calcium. La durée du suivi était de 3 ans.

Ceci est la seule étude pour cette comparaison et il y a de sérieux soucis méthodologiques qui pourraient induire des biais (pas de mise en aveugle, pas d'analyse en intention de traiter, respect peu clair du secret d'attribution). Notre confiance dans ces résultats est donc sévèrement limitée.

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par haute dose d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, comparé à un traitement avec une dose standard plus antagoniste du calcium ne montre pas de différence statistiquement significative des **événements cardiovasculaires, maladies cerebrovasculaires, maladies coronariennes, insuffisances cardiaques, détériorations de la fonction rénale, morts non-cardiovasculaires ou effets indésirables graves.**

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 4.3.3 Patients âgés >80 ans

#### 4.3.3.1 Traitement antihypertenseur versus placebo

<b>Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.</b>			
Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010(28), HYVET 2008(29)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 1.06 (95% CI: 0.89 to 1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:OK Consistency:OK(heterogeneity NS when HYVET removed) Directness:OK
*HYVET 2008		<b>* HR:0.79 (95%CI 0.65 to 0.95)</b> <b>SS</b>	Imprecision: -1 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) the MID (appreciable benefit or appreciable harm); or only just crosses the MID
<b>CV death</b>	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.98 (95% CI: 0.83 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: ok Consistency:-1 significant heterogeneity Directness: ok
*HYVET 2008		<b>*HR: 0.77 (95%CI 0.60 to 1.01)</b>	Imprecision: 2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>CV events</b>	NR (6 studies) 13m- 4.6y	<b>RR: 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
<b>Coronary events</b>	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.83 (95% CI: 0.56 to 1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK
		Imprecision:-2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm	
<b>Stroke</b>	NR (7 studies) 13m- 4.6y	<b>RR: 0.65 (95% CI 0.52 to 0.83)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
*HYVET 2008		<b>*HR: 0.70 (95%CI 0.49 to 1.01)</b>	
<b>Heart failure</b>	NR (6 studies) 13m- 4.6y	<b>RR: 0.50 (95% CI: 0.33 to 0.76)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
<b>Serious adverse events</b>	3845 (1 study) 1.8y	<b>Treatment: 358/1933</b> <b>Placebo: 448/1912</b> <b>p: 0.001 in favour of treatment</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:ok Consistency:na

Table 88

Dans cette méta-analyse de 8 ECR, le traitement antihypertenseur versus placebo ou absence de traitement fut évalué chez des patients hypertendus (3 essais chez des patients avec hypertension systolique isolée PAS  $\geq 160$  mmHg, 2 essais avec hypertension systolique et diastolique PAS  $\geq 160$  mmHg et PAD  $\geq 90$  mmHg, 3 essais avec hypertension systolique/diastolique mixtes). Les données concernant les patients de  $\geq 80$  ans furent extraites de ces ECR. Suivi moyen: 13 mois à 4,6 années. Deux de ces ECR (HYVET-pilot et HYVET) n'incluaient que des patients âgés de 80 ans ou plus. Les résultats de l'étude HYVET sont également visibles dans le tableau ci-dessus.

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité** versus placebo ou aucun traitement.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il n'y a également pas de différence statistiquement significative pour la **mortalité cardiovasculaire** versus placebo ou aucun traitement.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, diminue le risque d'**événements cardiovasculaires**, d'**AVC** et d'**insuffisance cardiaque**.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne montre pas de différence statistiquement significative **des événements coronariens** versus placebo ou aucun traitement.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Nous n'avons pas d'information sur les effets indésirables.

L'étude HYVET inclut 3845 patients âgés de 80 ans ou plus, avec une PAS soutenue de  $\geq 160$  mmHg. (Les critères d'inclusion pour la pression diastolique furent modifiés pendant le recrutement, ce qui permit d'inclure des patients avec une hypertension systolique isolée.) Les patients ont reçu de l'indapamide ou un placebo et ont été suivis sur une médiane d' 1,8 an, avec une cible de PAS  $< 150$  mmHg et PAD  $< 80$  mmHg.

Le critère d'évaluation principal était l'AVC (fatal ou non). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement et le groupe placebo pour ce critère.

Dans cette étude, il y avait une diminution statistiquement significative de la **mortalité toute cause** (qui était un critère d'évaluation secondaire) versus placebo.

Une analyse de sous-groupe préséparé de l'étude HYVET (Beckett 2014(30)) suggère que pour les personnes  $\geq 85$  ans, versus celles de  $\geq 80$  ans, le bénéfice du traitement sur la mortalité totale,

l'insuffisance cardiaque et les événements cardiovasculaires pourrait être atténué. Un manque de puissance statistique diminue la fiabilité de ces résultats.

### 4.3.4 Diabète de type 2

#### 4.3.4.1 Une classe d'antihypertenseurs vs toutes les autres classes d'antihypertenseurs

<b>Head to head comparison of different drug regimens</b>			
<b>First comparison: Calcium channel Blockers versus all other classes</b>			
Bibliography: Emdin 2015(31) (Ostergren 2008(130), ALLHAT 2002(131), Ruggenenti 2004(132), Lewis 2001(133), Weber 2010(134), Mancia 2003(135), Bakris 2004(136), Hansson 2000(137), STOP-H2 2000(138), ABCD 1998(64, UKPDS 38-39 1998{UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 #2587, 65, 73, 139-141), Life 2002(142))			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	34264 ( 11) Mean 4.9 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.92 to 1.05)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Cardiovascular diseases</b>	32178 ( 10) Mean 4.9 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.93 to 1.03)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Coronary Heart Diseases</b>	32178 ( 10) Mean 4.9 years	RR: 1.00 (95% CI: 0.91 to 1.09)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	32178 ( 10) Mean 4.9 years	<b>RR: 0.86 (95% CI: 0.77 to 0.97)</b>  <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	25778 ( 9) Mean 4.9 years	<b>RR: 1.32 (95% CI: 1.18 to 1.47)</b>  <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy,

Table 89

Cette méta-analyse inclut des ECR sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques.. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes.

Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non d'une néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagonistes du calcium, comparé à tous les autres traitements ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de: **mortalité, maladies cardiovasculaires ou maladies coronariennes.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagoniste du calcium, comparé à tous les autres traitements, montre une diminution statistiquement significative du taux d'**AVC.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagoniste du calcium, comparé à tous les autres traitements, montre une augmentation statistiquement significative du taux d'**insuffisance cardiaque.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

### Head to head comparison of different drug regimens

#### 2nd comparison: Angiotensin converting enzyme inhibitor versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015(31) (Ostergren 2008(130), ALLHAT 2002(131), Ruggenenti 2004(132), Lewis 2001(133), Weber 2010(134), Mancia 2003(135), Bakris 2004(136), Hansson 2000(137), STOP-H2 2000(138), ABCD 1998(64, UKPDS 38-39 1998{UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 #2587, 65, 73, 139-141), Life 2002(142))

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Mortality</b>	11771 ( 6) Mean: 5.2 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.93 to 1.03)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Cardiovascular diseases</b>	10409 ( 4) Mean: 4.6	RR: 1.06 (95% CI: 0.99 to 1.15)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok

			Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Coronary Heart Diseases</b>	11167 ( 5 ) Mean: 5.2 y	RR: 0.96 (95% CI: 0.85 to 1.08)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	11167 ( 5 ) Mean: 5.2 y	RR: 1.03 (95% CI: 0.89 to 1.20)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	11167 ( 5 ) Mean: 5.2 y	<b>RR: 1.17 (95% CI: 1.02 to 1.35)</b>  <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok

Table 90

Cette méta-analyse inclut des ECR sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes.

Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par inhibiteurs de l'ECA, comparé à tous les autres traitements ne montre pas de différence statistiquement significative de la **mortalité, des maladies cardiovasculaires, des maladies coronariennes** ou des **AVC**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par inhibiteurs de l'ECA, comparé à tous les autres traitements, montre une augmentation statistiquement significative du taux d'**insuffisance cardiaque**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

<b>Head to head comparison of different drug regimens</b>			
<b>3rd comparison: Diuretics versus all other classes</b>			
Bibliography: : Emdin 2015(31) (including ALLHATT 2002 ALLHAT 2002(131), Weber 2010(134), Mancia 2003(135))			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 1.00 ( 05% CI: 0.91 to 1.10)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Cardiovascular diseases</b>	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.85 to 1.12)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Coronary Heart Diseases</b>	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 1.02 (95% CI: 0.90 to 1.15)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.84 – 1.14)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	16988 (3) Mean: 3.6 years	<b>RR: 0.83 (95% CI: 0.72 to 0.95)</b>  <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok

Table 91

Cette méta-analyse inclut des ECR sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes.

Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par diurétiques, comparé à tous les autres traitements ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de: **mortalité, maladies cardiovasculaires, maladies coronariennes ou AVC.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par diurétique, comparé à tous les autres traitements, montre une diminution statistiquement significative du taux d'**insuffisance cardiaque.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

<b>Head to head comparison of different drug regimens</b>			
<b>4th comparison: Beta-blockers versus all other classes</b>			
Bibliography: Emdin 2015(31) (Ostergren 2008(130), Bakris 2004(136), UKPDS 38-39 1998(73, 95), Life 2002(142))			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	13470 ( 4) Mean: 5.3 years	RR: 1.02 (95% CI: 0.92 to 1.13)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
<b>Cardiovascular diseases</b>	12732 (3) Mean: 4.3	RR: 1.24 (95% CI: 0.94 to 1.62)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
<b>Coronary Heart Diseases</b>	13470 ( 4) Mean: 5.3 years	RR: 1.03 (95% CI: 0.87 to 1.20)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	13470 ( 4) Mean: 5.3 years	<b>RR: 1.25 (95% CI: 1.05 to 1.50)</b>  <b>SS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies

			Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	13470 ( 4) Mean: 5.3 years	RR: 1.20 (95% CI: 0.92 to 1.56)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok

Table 92

Cette méta-analyse inclut des ECR sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes.

Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par bêta-bloquant, comparé à tous les autres traitements ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de: **mortalité, maladies cardiovasculaires, maladies coronariennes ou insuffisance cardiaque.**

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par bêta-bloquant, comparé à tous les autres traitements, montre une augmentation statistiquement significative du taux d'**AVC.**

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

<b>Head to head comparison of different drug regimens</b>			
<b>5th comparison: Angiotensin receptor blocker versus all other classes</b>			
Bibliography: Emdin 2015(31) (Lewis 2001(133), , Life 2002(142), Berl 2003(143))			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	2341 (2) Mean: 3.6	RR: <b>0.81 (95% CI: 0.66 to 0.99)</b>  <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok
<b>Cardiovascular diseases</b>	2341 (2) Mean: 3.6	RR: 0.93 (95% CI: 0.80 to 1.08)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH

			Imprecision: ok
<b>Coronary Heart Diseases</b>	2341 (2) Mean: 3.6	RR: 1.09 (95% CI: 0.80 to 1.48)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok
<b>Stroke</b>	2341 (2) Mean: 3.6	RR: 0.98 (95% CI: 0.71 to 1.34)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok
<b>Heart failure</b>	2341 (2) Mean: 3.6	<b>RR: 0.61 (95% CI: 0.48 to 0.78)</b>  <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok

Table 93

Cette méta-analyse inclut des ECR sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes.

Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, comparé à tous les autres traitements ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de: **maladies cardiovasculaires, maladies coronariennes** ou **AVC**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, comparé à tous les autres traitements, montre une diminution statistiquement significative du taux de **mort toute cause**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, comparé à tous les autres traitements, montre une diminution statistiquement significative du taux d'**insuffisance cardiaque**.

*GRADE: LOW quality of evidence*



#### *4.3.4.2 IECA versus placebo ou ARAII versus placebo ou IECA versus antagonistes du calcium pour la prévention des maladies rénales diabétiques*

La méta-analyse LV 2012(144) est une revue systématique des ECRs qui comparent les IECA, ARAII et antagonistes du calcium chez des patients hypertendus ou normotendus avec diabète, mais sans néphropathie, avec une durée de suivi de 6 à 72 mois.

Les résultats rapportés étaient: les nouveaux cas de microalbuminurie, de macroalbuminurie ou les deux, la mortalité toute cause, le doublement de la créatininémie, IRPT, effets indésirables et pression artérielle.

Les participants étaient sélectionnés en fonction de la présence de diabète, pas de l'hypertension. Une analyse en sous-groupes des participants avec hypertension comparait les IECA, ARAII et antagonistes du calcium pour la prévention des maladies rénales diabétiques.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer une **maladie rénale diabétique** avec un IECA versus placebo. (RR: 0.64, 95% CI: 0.43-0.96).

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer une **maladie rénale diabétique** avec un ARAII versus placebo. (RR: 0.84, 95% CI: 0.75-0.95).

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer une maladie rénale diabétique avec un IECA versus antagoniste du calcium. (RR: 0.60, 95% CI: 0.42-0.85).

#### *4.3.4.3 Inhibiteurs de l'ECA versus antagonistes des récepteurs de l'angiotensine*

ONTARGET 2008 (118) est une étude randomisée en double aveugle qui comparait l'inhibiteur de l'ECA ramipril à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et à une combinaison de ces deux médicaments chez 25620 patients avec une maladie vasculaire ou un diabète de haut risque. Le suivi médian était de 56 mois. Le critère d'évaluation principal était composite de mort par causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Tous les patients n'étaient pas hypertendus, seuls 69%.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque du critère d'évaluation composite avec un inhibiteur de l'ECA versus antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. Aucun des critères d'évaluation secondaires ne montrait une différence de risque statistiquement significative.

Une analyse en sous-groupes chez les participants hypertendus n'était disponible que sous la forme de forest plots. Cependant les résultats ne sont pas concordants.

#### *4.3.4.4 IRC et diabète: méta-analyse en réseau*

Palmer 2015(145) est une méta-analyse en réseau qui comparait tous les agents pharmacologiques antihypertenseurs les uns avec les autres chez les adultes atteints de diabète et de maladie rénale. Le critère d'évaluation principal était la mortalité toute cause et l'IRPT.

Cette méta-analyse n'a pas été incluse dans notre recherche car elle n'était pas conforme à certains de nos critères de qualité. Des études avec <100 patients étaient incluses dans la méta-analyse, ainsi que des études avec des suivis inférieurs à 1 an. Les populations sélectionnées avaient aussi bien un diabète qu'une IRC, et tous les âges étaient présents (allant de 18+ aux patients âgés).

Aucune des comparaisons de médicaments ne montrait de différence statistiquement significative sur la mortalité.

#### 4.3.4.5 Inhibiteur de l'ECA + antagoniste du calcium versus Inhibiteur de l'ECA + diurétique

<b>Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients with diabetes</b>			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) {Jamerson, 2008 #296			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)</b>	11506 (1) 36 months	<b>HR: 0.79 (0.68-0.92)</b>  <b>SS</b>	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 94

<b>Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients without diabetes</b>			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) {Jamerson, 2008 #296			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)</b>	11506 (1) 36 months	<b>HR: 0.82 (0.69-0.97)</b>  <b>SS</b>	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Table 95

Dans cet ECR, 11506 patients hypertendus âgés de plus de 55 ans, avec un risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisé soit pour un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA plus diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Il y avait une analyse en sous-groupes pour le critère d'évaluation principal composite, à savoir les patients avec et sans diabète. Comme il s'agit d'une analyse en sous-groupes d'une seule étude, notre confiance dans ces résultats est limitée.

Chez des patients diabétiques et hypertendus, le traitement par inhibiteur de l'ECA plus antagoniste du calcium, comparé à un inhibiteur de l'ECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative d'un **critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez des patients non-diabétiques et hypertendus, le traitement par inhibiteur de l'ECA plus antagoniste du calcium, comparé à un inhibiteur de l'ECA plus diurétique montre une diminution statistiquement significative d'un **critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 4.3.5 Insuffisance rénale chronique

### 4.3.5.1 Résultats de la conférence de consensus sur l'insuffisance rénale chronique de 2014

#### 4.3.5.1.1 Traitement antihypertenseur versus placebo

<b>ACE (ACEI) inhibitors versus placebo</b>			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>All-cause mortality</b>	11536 ( 16 studies) 6m - 5y	RR= 0.94 (0.80-1.12) NS  Diabetic (N=11) RR= 0.91 (0.70-1.18) NS  Non diabetic RR= 1.01 (0.72-1.43)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Cardiovascular mortality</b>	7533 (3 studies)	RR=1.03 (0.86-1.23) NS  Diabetic (N=1) RR= 1.07 (0.85-1.35) NS  Non diabetic RR= 0.97 (0.74-1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Myocardial infarction (any)</b>	5100 (3 studies)	Diabetic (N=3) RR=0.79 (0.57-1.09) NS  Non diabetic NR	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Stroke (any)</b>	7719 ( 4 studies)	RR= 0.80 (0.52-1.23) NS  Diabetic (N=1) RR= 1.03 (0.80-1.32) NS  Non diabetic (N=3) RR= 0.51 (0.13-2.09) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
<b>Doubling of serum creatinine</b>	7392 ( 7 studies)	<b>RR= 0.60 (0.40-0.89) SS in favour of ACEI</b>  Diabetic RR= 0.69 (0.44-1.09)  Non diabetic RR= 0.31 (0.07-1.35)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>ESRD</b>	7490 ( 7 studies)	<b>RR=0.65 (0.49-0.88) SS in favour of ACEI</b>  Diabetic (N=4)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK

		RR= 0.73 (0.48-1.10)	Imprecision: OK
		Non diabetic (N=3) <b>RR= 0.59 (0.39-0.89)</b>	
<b>Progression from micro- to macroalbuminuria</b>	1682 ( 7 studies)	<b>RR=0.48 (0.27-0.85)</b> <b>SS in favour of ACEI</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Any or serious adverse events leading to study withdrawal</b>	7336 ( 14 studies)	<b>RR=1.12 (1.02-1.23)</b> <b>SS more frequent with ACEI</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
<b>Cough</b>	7361 (10 studies)	<b>RR=2.33 (1.49-3.63)</b> <b>SS more frequent with ACEI</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Hyperkalemia</b>	2758 ( 8 studies)	RR=1.08 (0.53-2.23)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Table 96

Dans cette méta-analyse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont été comparés à un placebo chez des patients en IRC (généralement à un stade précoce). La majorité des études a été effectuée chez des patients diabétiques avec une albuminurie. Les patients inclus pouvaient être normo- ou hypertendus.

Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues chez des patients avec ou sans diabète versus placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues chez des patients avec ou sans diabète versus placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les patients avec une IRC d'origine diabétique, randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport à ceux attribués au placebo. On ne dispose pas de données sur les patients atteints d'une IRC non-diabétique

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Les patients, diabétiques ou non, avec une insuffisance rénale chronique, et randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'AVC par rapport à ceux attribués au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de doubler les taux initiaux de créatinine sérique comparé avec un placebo. Dans des analyses de sous-groupes selon le statut diabétique, cet effet n'était pas statistiquement significatif.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

De façon globale chez des patients atteints d'IRC, les IECA réduisent significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo. Cet effet était significatif chez des patients sans diabète, mais pas dans le sous-groupe atteint d'IRC d'origine diabétique.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de progression de la micro- vers la macroalbuminurie par rapport au placebo

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les patients attribués à un IECA avaient une probabilité significativement supérieure d'arrêter le traitement suite à un effet indésirable quelconque ou sévère par rapport aux patients attribués au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

La toux était significativement plus probable chez des patients traités par IECA par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

L'hyperkaliémie n'était pas significativement augmentée lors de l'usage d'un IECA par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

<b>Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo</b>			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(74), Imai 2011(146)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	5242+577 (4+1 studies) 1-4.5 y	RR= 1.04 (0.92-1.18) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Cardiovascular mortality</b>	1991 (1 study)	RR=1.03 (0.80-1.31) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 for post hoc analysis only available study Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Myocardial infarction (any)</b>	1513 (1 study)	RR= 0.75 (0.53-1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA

			Directness: OK Imprecision: -1
<b>Doubling of sCr</b>	4652+577 (3+1 studies)	<b>RR=0.78 (0.68-0.90)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>ESRD</b>	4652 (3 studies)	<b>RR=0.77 (0.66-0.90)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Progression from micro-to macroalbuminuria</b>	1104 (2 studies)	<b>RR=0.42 (0.33-0.52)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Hyperkalemia necessitating discontinuation of study medication</b>	4652 (3 studies)	<b>RR=2.38 (1.57-3.61)</b> <b>SS more frequent with ARB</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Table 97

Dans cette méta-analyse et une RCT supplémentaire, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) ont été comparés à un placebo chez des patients avec une IRC d'origine diabétique et présentant une albuminurie. La majorité des patients étaient hypertendus au début de l'étude.

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par sartans réduit significativement le risque de doubler la créatinine sérique et le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par sartans réduit significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

L'hyperkaliémie nécessitant l'interruption du médicament étudié était plus fréquente chez des patients traités par sartans par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

On ne dispose pas de données au sujet des critères d'évaluation suivants : AVC et autres effets indésirables que l'hyperkaliémie.

<b>Beta blockers versus placebo</b>			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	2173 (2 studies) 1-2 years	<b>RR=0.69 (0.53-0.91)</b> <b>SS in favour of BB</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: OK Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
<b>Cardiovascular mortality</b>	704 (1 study)	RR=0.75 (0.53-1.05) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
<b>Heart failure hospitalization</b>	1469 (1 study)	<b>RR= 0.61 (0.48-0.78)</b> <b>SS in favour of BB</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK

Table 98

Cette méta-analyse a inclus deux analyses post hoc de patients atteints d'IRC, sélectionnés à partir d'études plus vastes comprenant des patients insuffisants cardiaques. Les patients sous traitement médical optimal pour leur insuffisance cardiaque ont été randomisés pour recevoir un  $\beta$ -bloquant ou un placebo.

Le risque de mortalité toutes causes confondues était significativement réduit chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le risque de mortalité cardiovasculaire était significativement réduit chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était significativement réduit chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Il n'y a pas de données pour les critères d'évaluation suivants : infarctus aigu du myocarde, AVC, critères rénaux, pression artérielle, effets indésirables

<b>Calcium channel blockers (CCB) versus placebo</b>			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>All-cause mortality</b>	1226 (2 studies) 2.5-3 years	RR=0.90 (0.69-1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Cardiovascular mortality</b>	1226 (2 studies)	RR=0.83 (0.55-1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Myocardial infarction (any)</b>	1226 (2 studies)	<b>RR=0.58 (0.37-0.92) SS in favour of CCB</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Stroke (any)</b>	1136 (1 study)	RR=0.58 (0.31-1.08) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Doubling of sCr</b>	1136 (1 study)	RR=1.07 (0.87-1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>End-stage renal disease</b>	1136 (1 study)	RR=1.03 (0.81-1.32) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Progression from micro-to macroalbuminuria</b>	60 (1 study)	RR=0.37 (0.08-1.65) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Table 99

Cette méta-analyse a inclus 2 études de patients diabétiques et atteints d'une IRC. Les patients de la plus vaste étude (n = 1136) étaient diabétiques de type 2 et hypertendus ; les patients de l'étude plus petite (n = 60) avaient un diabète de type 1 en une pression artérielle normale.

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les patients traités par antagonistes du calcium avaient un risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque d'AVC par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : pression artérielle, effets indésirables globaux, sévères ou rénaux.

#### 4.3.5.1.2 Inhibiteurs de l'ECA versus antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

<b>ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB)</b>			
Bibliography: AHRQ-CER37(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	534 (4 studies) 1-5 years (mean 2.5 y)	RR=1.04 (0.37-2.95)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Cardiovascular mortality</b>	534 (4 studies)	RR= 0.88 (0.19-4.13)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Stroke (any)</b>	103 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Myocardial infarction (non fatal)</b>	353 (2 studies)	RR= 0.62 (0.23-1.68)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Progression from micro-to macroalbuminuria</b>	219 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Any study withdrawal</b>	753 (5 studies)	RR=1.07 (0.80-1.42)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Study withdrawal due to AE</b>	534 (4 studies)	RR= 1.35 (0.86-2.13)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Cough</b>	284 (3 studies)	<b>RR= 4.10 (1.47-11.48)</b> <b>SS more frequent with ACE-I</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Table 100

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux sartans chez des patients avec une IRC débutante. La majorité des patients inclus avaient un diabète et une albuminurie. Presque tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude. De façon globale, les études étaient de petite envergure et de faible qualité méthodologique.

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de mortalité globale, cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Il n'y avait pas de différence significative en retrait total de l'étude ou retrait pour effets indésirables entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

La toux était plus fréquente chez des patients traités par IECA par rapport aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique et insuffisance rénale en phase terminale (IRPT)

#### 4.3.5.1.3 IECA versus bêta-bloquants

<b>ACE inhibitors versus beta blockers</b>			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1080 (3 studies) 3-4 y	RR= 0.71 (0.48-1.07) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
<b>Cardiovascular mortality</b>	980 (2 studies)	RR= 1.08 (0.51-2.28) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
<b>Stroke</b>	877 (1 study)	RR= 1.01 (0.58-1.78) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
<b>ESRD</b>	1080 (3 studies)	RR= 0.81 (0.50-1.33) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
<b>Any or serious adverse events leading to study withdrawal</b>	1080 (3 studies)	2.2 vs 1.5% P= 0.39 (NS)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data

Table 101

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux β-bloquants chez des patients atteints d'une IRC, sans diabète. L'étude la plus vaste a été effectuée avec des Américains de souche africaine, avec une IRC modérée (stade 3). La plupart des patients inclus étaient hypertendus au début de l'étude.

Lors de la comparaison des IECA et des β-bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lors de la comparaison des IECA et des β-bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'AVC.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lors de la comparaison des IECA et des β-bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'IRPT.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lors de la comparaison des IECA et des  $\beta$ -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence globale des effets indésirables ni pour l'apparition d'effets indésirables sévères.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

#### 4.3.5.1.4 Inhibiteurs de l'ECA versus antagoniste du calcium

<b>ACE inhibitors versus calcium channel blockers</b>			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1307 (5 studies) 3-5 y	RR= 0.75 (0.48-1.16)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
<b>Cardiovascular mortality</b>	1011 (3 studies)	RR= 0.75 (0.36-1.57)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
<b>Myocardial infarction (any)</b>	58 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Stroke (any)</b>	3943 (3 studies)	RR= 1.00 (0.78-1.28)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>ESRD</b>	3823 (3 studies)	RR= 0.82 (0.57-1.19)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Any or serious adverse events leading to study withdrawal</b>	1307 (5 studies)	3.2 vs 4.7% (NS)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Table 102

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC, généralement non-diabétiques. La plus vaste étude incluse est une analyse post hoc effectuée sur un sous-groupe de 3.049 sujets avec une GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, issus de l'étude plus vaste ALLHAT. Une autre étude de grande envergure dans cette analyse n'incluait que des Américains de souche africaine. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour l'incidence de la mortalité globale et cardiovasculaire, ni pour le risque d'infarctus du myocarde. *GRADE: LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'AVC.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'IRPT.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune différence n'a été trouvée entre les IECA et les antagonistes du calcium pour l'incidence globale des effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux, hyperkaliémie.

#### 4.3.5.1.5 Inhibiteurs de l'ECA versus diurétiques

<b>ACE inhibitors versus diuretics</b>			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(74 )			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cardiovascular mortality= all cause mortality</b>	570 (1 study) 1 y	RR= 0.50 (0.05-5.44)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
<b>Myocardial infarction (fatal)</b>	570 (1 study)	NT (0 vs 0.3%)	⊕⊕⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
<b>Stroke (any)</b>	4146 (1 study) 5 y	RR= 1.07 (0.84-1.37)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>ESRD</b>	4146 (1 study)	RR= 0.96 (0.72-1.28)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Progression from micro- to macroalbuminuria</b>	570 (1 study)	RR= 0.69 (0.38-1.22)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data
<b>Any or serious adverse events leading to study withdrawal</b>	570 (1 study)	NT (5.2% vs 4.9%)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data

Table 103

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux diurétiques chez des patients en IRC. L'étude la plus vaste est une analyse post hoc de l'étude ALLHAT. Les patients diabétiques et non-diabétiques ont été inclus dans cette analyse. L'autre étude comprenait des patients avec une IRC d'origine diabétique. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'infarctus du myocarde.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'AVC.

*GRADE: LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'IRPT.

*GRADE: LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence globale d'effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

#### 4.3.5.1.6 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine versus antagonistes du calcium

<b>Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB)</b>			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1204 (2 studies) 1.8 to 3.2 y	RR= 1.03 (0.79-1.35) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>Stroke</b>	2720 (1 study)	RR= 1.07 (0.70-1.64) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 only subgroup Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision:
<b>Doubling of sCr</b>	1146 (1 study)	<b>RR= 0.67 (0.53-0.84)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
<b>ESRD</b>	1146 (1 study)	RR= 0.77 (0.59-1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	58 (1 study)	RR= 0.36 (0.11-1.18) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision: -1 for sparse date
<b>Hyperkalemia</b>	1146 (1 study)	<b>1.9 vs 0.5%</b> <b>SS more frequent with ARB</b> <b>(p&lt;0.05)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Table 104

Dans cette méta-analyse, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans ou ARB) ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC d'origine diabétique, d'albuminurie et d'hypertension.

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium n'a montré aucune différence significative pour l'incidence de la mortalité globale.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium, n'a montré aucune différence significative pour le risque d'AVC.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les patients traités par sartans avaient une probabilité significativement inférieure de doubler leur créatinine sérique initiale par rapport aux patients traités par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le risque de développer une hyperkaliémie est plus élevé avec les sartans par rapport aux antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, pression artérielle, incidence globale d'effets indésirables.

#### 4.3.5.1.7 Double inhibition du système rénine-angiotensine

##### Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

La bithérapie IECA-sartan est issue vers 2000 de l'idée que la monothérapie n'entraînait qu'un blocage partiel du système rénine-angiotensine. Plusieurs études ont démontré que le taux le plus faible de progression vers l'IRPT était obtenu chez les patients présentant la plus importante diminution de la protéinurie. Ce qui confortait l'opinion que la réduction de la protéinurie devrait être un objectif thérapeutique. Malgré les améliorations de la protéinurie, entretemps des preuves écrasantes montrent des dommages significatifs avec la bithérapie, sans aucun avantage en termes de mortalité ni de fonction rénale(147).

La plupart des études qui évaluent l'efficacité et la sécurité de la double inhibition du SRA sont de très petite envergure et de courte durée. Nous ne traiterons ici que les deux principales RCT.

<b>Dual versus single inhibition of the RAS</b>			
Bibliography: Parving 2012(148), Fried 2013(149)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>ESRD</b>	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Hyperkalemia</b>	10.009 (2 studies) 2-3 y	<b>SS more frequent with dual therapy</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Acute kidney injury</b>	1448 (1 study)	HR= 1.7 (1.3-2.2) <b>SS more frequent with dual therapy</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1

Table 105

Deux études de grande envergure ont étudié l'efficacité et la sécurité de la double inhibition du système rénine-angiotensine, par rapport à l'emploi d'une seule substance inhibitrice du SRA. L'étude la plus vaste a comparé l'aliskirène versus placebo, chez des patients déjà traités à l'aide d'un IECA ou d'un sartan. La seconde étude a comparé l'association de losartan et de lisinopril au losartan seul. Les deux essais furent interrompus prématurément par souci de sécurité.

La double inhibition du SRA n'est pas significativement supérieure à l'emploi d'une seule substance pour la prévention de la mortalité ou la progression vers l'IRPT.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

La double inhibition du SRA est associée à un risque accru d'hyperkaliémie par rapport à l'emploi d'une seule substance.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

La double inhibition du SRA est associée à un risque accru d'atteintes rénales aiguës par rapport à l'emploi d'une seule substance.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

En mai 2014, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a émis un avis contre l'application de la double inhibition du système rénine-angiotensine chez les patients atteints d'une IRC.

- Lorsque l'association de ces médicaments (double blocage) est considérée comme absolument indispensable, elle doit être effectuée sous la surveillance d'un spécialiste, avec un suivi étroit de la fonction rénale, de l'équilibre hydro-ionique et de la pression artérielle. Ce qui inclurait l'utilisation autorisée des sartans candésartan ou valsartan comme traitement additionnel des IECA chez des patients insuffisants cardiaques exigeant une telle association.
- L'association d'aliskirène avec un sartan ou un IECA est strictement contre-indiquée chez les patients insuffisants rénaux ou diabétiques.

#### *4.3.5.2 Résultats d'une méta-analyse en réseau récente*

Palmer 2015(145) est une méta-analyse en réseau qui comparait tous les agents pharmacologiques antihypertenseurs les uns avec les autres chez les adultes atteints de diabète et de maladie rénale. Le critère d'évaluation principal était la mortalité toute-cause et l'IRPT.

Cette méta-analyse n'a pas été incluse dans notre recherche car elle n'était pas conforme à certains de nos critères de qualité. Des études avec <100 patients étaient incluses dans la méta-analyse, ainsi que des études avec des suivis inférieurs à 1 an. Les populations sélectionnées avaient aussi bien du diabète qu'une IRC, et tous les âges étaient présents (allant de 18+ aux patients âgés).

Aucune des comparaisons de médicaments ne résulta en une différence statistiquement significative sur la mortalité.

### 4.3.6 Maladies coronariennes

#### 4.3.6.1 Inhibiteurs ECA versus placebo (+/- médication déjà en place) dans la maladie coronarienne stable

L'étude EUROPA 2003 (150) était un ECR en double aveugle qui comparait l'IECA perindopril à un placebo chez 12218 patients avec une maladie coronarienne préalable, et avec un suivi moyen de 4,2 ans.

Le critère d'évaluation principal était composite de mort cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un inhibiteur de l'ECA, comparé avec un placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants avec hypertension montre un résultat limite mais non-significatif pour ce critère.

L'étude HOPE 2000 (94) était un ECR en double aveugle qui comparait un IECA (ramipril) avec un placebo chez 9297 patient à haut risque d'événements cardiovasculaires, mais qui n'avaient pas de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque. Le suivi moyen était de 5 ans.

Le critère d'évaluation principal était composite d'infarctus du myocarde, d'AVC et de mort de causes cardiovasculaires.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un inhibiteur de l'ECA, comparé avec un placebo.

Une analyse de sous-groupe des participants avec hypertension montrait également un résultat statistiquement significatif.

<b>Calcium channel blocker versus ACE-inhibitor in hypertension patients with coronary artery disease</b>			
Bibliography: JMIC-B 2004(113)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	1650 (1 study) 3 years	0.76 (0.35, 1.63) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Cardiac events</b>	1650 (1 study)	1.05 (0.81, 1.37) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study

	3 years		Directness: Japanese Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Myocardial infarction</b>	1650 (1 study) 3 years	1.31 (0.63, 2.74) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Cerebrovascular events</b>	1650 (1 study) 3 years	1.00 (0.50, 2.02) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Heart failure requiring hospitalization</b>	1650 (1 study) 3 years	1.25 (0.52, 2.98) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Worsening of renal function</b>	1650 (1 study) 3 years	2.70 (0.54, 13.49) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Withdrawals because of adverse effects</b>	1650 (1 study) 3 years	<b>CCB: 5.0%</b> <b>ACE-I: 8.8%</b> <b>P=0.002</b> <b>In favour of CCB</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
<b>Dry cough</b>	1650 (1 study) 3 years	<b>CCB: 0%</b> <b>ACE-I: 7.3%</b> <b>P&lt;0.01</b> <b>In favour of CCB</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
<b>Hypotension</b>	1650 (1 study) 3 years	<b>CCB: 1.0%</b> <b>ACE-I: 0.2%</b> <b>P&lt;0.01</b> <b>In favour of ACE-I</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
<b>Edema</b>	1650 (1 study) 3 years	<b>CCB: 0.8%</b> <b>ACE-I: 0%</b> <b>P&lt;0.01</b> <b>In favour of ACE-I</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
<b>Facial erythema, hot flushes</b>	1650 (1 study) 3 years	<b>CCB: 0.7%</b> <b>ACE-I: 0%</b> <b>P&lt;0.05</b> <b>In favour of ACE-I</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI

Table 106

Cette étude avec protocole en ouvert chez 1650 patients japonais hypertendus âgés de moins de 75 ans et qui avaient également une maladie coronarienne, comparait le traitement par antagoniste du calcium (nifedipine retard) avec un inhibiteur ECA. La durée médiane du suivi était de 3 ans.

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par antagoniste du calcium, comparé au traitement par inhibiteur ECA, ne montre pas de différence statistiquement significative des **événements cardiaques**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par antagoniste du calcium, comparé au traitement par inhibiteur ECA, ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de la **mortalité, des infarctus du myocarde, des événements cardiovasculaires, de l'insuffisance cardiaque requérant une hospitalisation, ou de la détérioration de la fonction rénale**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par antagoniste calcique comparé au traitement par inhibiteur ECA diminue significativement le **nombre d'arrêts dus aux effets indésirables** et la **toux sèche**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par inhibiteur des canaux calciques comparé au traitement par inhibiteur ECA augmente significativement le **taux d'hypotension, d'œdème et de bouffées de chaleur**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### ***4.3.6.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine versus placebo en supplément du traitement concomitant chez les patients à haut risque***

L'étude TRANSCEND 2008 (151) était un ECR en simple aveugle, qui comparait un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (telmisartan) avec un placebo, chez 5926 patients intolérants aux IECA, avec une maladie cardiovasculaire ou diabète avec lésions des organes cibles. La plupart des patients recevaient une thérapie concomitante. Il y avait un suivi médian de 4,7 ans.

Le critère d'évaluation principal était composite de mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de risque de développer ce critère d'évaluation composite principal avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants hypertendus ne montrait pas non plus de résultat statistiquement significatif.

#### 4.3.6.3 Antagoniste du calcium versus bêta-bloquant

<b>Calcium channel blocker versus beta-blocker in hypertension patients with coronary artery disease</b>			
Bibliography: INVEST 2003(111)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 0.98 (95%CI 0.90 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
<b>All-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke (composite)</b>	22576 (1 study) 2.7 years	RR=0.98 (95%CI 0.90 to 1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
<b>Non-fatal myocardial infarction</b>	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 0.99 (95%CI 0.79 to 1.24) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
<b>Non-fatal stroke</b>	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 0.89 (95%CI 0.70 to 1.12) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Cardiovascular death</b>	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 1.00 (95%CI 0.88 to 1.14) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
<b>Angina</b>	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 2.32% BB: 2.02% P=0.13	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Cancer</b>	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 1.70% BB: 1.64% P=0.73	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Constipation</b>	22576 (1 study) 2.7 years	<b>CCB: 1.73%</b> <b>BB: 0.13%</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>SS in favour of BB</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Heart failure</b>	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 1.68% BB: 1.53% P=0.38	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI

<b>Symptomatic bradycardia</b>	22576 (1 study) 2.7 years	<b>CCB: 0.66%</b> <b>BB: 1.26%</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>SS in favour of CCB</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
<b>Wheezing</b>	22576 (1 study) 2.7 years	<b>CCB: 0.15%</b> <b>BB: 0.39%</b> <b>P &lt;0.001</b> <b>SS in favour of CCB</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI

Table 107

Dans cet ECR en protocole ouvert, 22576 patients hypertendus âgés de plus de 50 ans avec maladie coronarienne documentée ont été randomisés soit pour un traitement avec antagoniste du calcium (vérapamil) initial, soit un traitement avec bêta-bloquant (aténolol) initial. Afin d'obtenir la pression artérielle cible, un inhibiteur ECA ou un diurétique pouvaient être ajoutés dans les deux groupes. La durée moyenne de suivi était 2,7 ans.

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par stratégie sur base d'antagoniste du calcium, comparé à une stratégie sur base d'un bêta-bloquant, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité, infarction du myocarde non-fatal, mort cardiovasculaire, ou un composite de la mortalité, IM non-fatal et AVC non-fatal.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie de traitement sur base d'un bêta-bloquant, ne montre pas de différence statistiquement significative des **AVC non-fatals**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie de traitement sur base d'un bêta-bloquant, montre un nombre significativement plus grand de patients **constipés**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie de traitement sur base d'un bêta-bloquant, montre un nombre significativement plus petit de patients avec **bradycardie symptomatique** et **sibillance**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie sur base d'un bêta-bloquant, ne montre pas de différence statistiquement significative de patients avec **angine de poitrine, cancer, ou insuffisance cardiaque**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Une analyse en sous-groupes préspecifiée de cette ECR, à savoir les patients ayant eu un infarctus du myocarde au préalable, ne montre pas de différence statistiquement significative du critère d'évaluation composite principal (composite de mortalité toute cause, infarctus du myocarde non-

fatal, AVC non-fatal) quand une stratégie sur base d'un antagoniste du calcium est comparée à une stratégie sur base d'un bêta-bloquant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.6.4 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine versus antagonistes du calcium

<b>Angiotensin receptor blocker versus other antihypertensive drugs in hypertension patients with coronary artery disease</b>			
Bibliography: Kasanuki 2009(152)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Major cardiovascular event</b>	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 0.89 (95%CI 0.76 to 1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: ok
<b>Cardiovascular death</b>	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 1.14 (95%CI 0.66 to 1.95) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Non-fatal myocardial infarction</b>	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 1.12 (95%CI 0.66 to 1.88) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>Unstable angina pectoris</b>	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 0.87(95%CI 0.70 to 1.08) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
<b>Stroke</b>	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 0.92 (95%CI 0.61 to 1.37) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese: Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
<b>New onset of diabetes</b>	2049 (1 study) 4.2 y	<b>HR: 0.37 (95%CI 0.16 to 0.89)</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision:-1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
<b>Discontinuation for adverse effects</b>	2049 (1 study) 4.2 y	<b>ARB: 12.2%</b> <b>other: 5.7%</b> <b>p=0.001</b> <b>SS in favour of other drugs</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
<b>Cough</b>	2049 (1 study)	<b>ARB: 3.0%</b> <b>other: 16.1%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study

	4.2 y	<b>p=0.001</b> <b>SS in favour of ARB</b>	Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
<b>Anaemia</b>	2049 (1 study) 4.2 y	<b>ARB: 0.7%</b> <b>other: 2.6%</b> <b>p=0.001</b> <b>SS in favour of ARB</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI

Table 108

Cet ECR en protocole ouvert chez 2049 patients hypertendus japonais avec maladie coronarienne, comparait un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (candesartan) à un médicament antihypertenseur qui ne soit pas un sartan. La durée médiane du suivi était de 4,2 ans.

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par ARAll, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative des **événements cardiaques majeurs**.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par ARAll, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative du taux d'**angines de poitrine instables**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par ARAll, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative du taux d'**angines de poitrine instables**.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par ARAll, comparé à un traitement par un autre médicament antihypertenseur montre des taux significativement plus bas de **nouveaux cas de diabète, toux et anémie**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par ARAll, comparé à un traitement par un autre médicament antihypertenseur montre des taux significativement plus élevés d'**arrêts pour cause d'effets indésirables**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Une analyse en sous-groupes préspecifiée de cet ECR évaluait les patients qui avaient eu un syndrome coronaire aigu au préalable. Dans ce sous-groupe, le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative pour le critère d'évaluation principal (**événements cardiovasculaires majeurs**).

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.3.6.5 *Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine versus inhibiteurs de l'ECA*

L'étude ONTARGET 2008 (118) est une étude en double aveugle qui compare un inhibiteur de l'ECA à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et à une combinaison de ces deux médicaments chez 25620 patients avec une maladie vasculaire ou un diabète de haut risque sans insuffisance cardiaque. Le suivi médian était 56 mois.

Le critère d'évaluation principal était composite de mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque de ce critère d'évaluation composite avec un inhibiteur de l'ECA, comparé à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Comparé avec le groupe IECA, le groupe avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine avait un taux plus bas de toux et d'angio-oedème, et des taux significativement plus élevés de symptômes d'hypotension.

Comparé avec le groupe IECA, le groupe avec la thérapie combinée avait des taux significativement plus élevés de symptômes d'hypotension, de syncope et de dysfonction rénale.

Une analyse en sous-groupes des participants hypertendus ne montrait pas non plus de résultat statistiquement significatif pour le critère d'évaluation principal.

#### ***4.3.6.6 Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine versus inhibiteur ECA versus les deux ensemble dans l'infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque***

L'étude VALIANT 2003 (153) est une étude en double aveugle qui comparait un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (valsartan) à un IECA (captopril) et à une combinaison de ces deux médicaments chez 14703 patients avec un infarctus du myocarde compliqué par une dysfonction du ventricule gauche. Le suivi était de 24,7 mois.

Le critère d'évaluation primaire était la mortalité toute cause.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque de ce critère d'évaluation principal avec un sartan, comparé à un IECA, ou comparé à une combinaison des deux.

Comparé au groupe sous IECA, la thérapie combinée amenait significativement plus d'effets indésirables. Avec la monothérapie, l'hypotension et la dysfonction rénale étaient significativement plus fréquentes dans le groupe avec sartans, et la toux, le rash ou les troubles du goût étaient significativement plus fréquents dans le groupe avec IECA.

Une analyse en sous-groupes des participants hypertendus ne montrait pas non plus de résultat statistiquement significatif pour le critère d'évaluation principal.

#### 4.3.7 Insuffisance cardiaque

Nous avons trouvé peu, voire pas d'études dans des populations hypertendues et avec une insuffisance cardiaque. Les guides de pratique recommandent certains médicaments (inhibiteurs ACE, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, bêta-bloquants, diurétiques, ...) pour le traitement de l'hypertension en cas d'insuffisance cardiaque.

Ces recommandations sont basées sur :

Des études dans des populations hypertendues sans insuffisance cardiaque qui examinent le critère d'évaluation clinique « insuffisance cardiaque ». (par exemple les études avec des diurétiques).

Des études qui évaluent ces médicaments chez des patients avec une insuffisance cardiaque, mais pas nécessairement hypertendus. Ces études-là sont donc des études sur des médicaments qui améliorent le pronostic d'insuffisance cardiaque (morbidité – mortalité).

Vu que cette revue de la littérature se focalise non pas sur l'insuffisance cardiaque mais sur l'hypertension, commenter ces études nous mènerait trop loin.

## 4.3.8 AVC préalable

### 4.3.8.1 Traitement antihypertenseur versus placebo

Nous avons trouvé une revue systématique (Feldstein 2014(154)) qui a recherché les ECR évaluant les traitements antihypertenseurs dans le cadre de la prévention secondaire des AVC. Elle incluait 7 ECR qui comparaient des médicaments antihypertenseurs à un placebo, et deux ECR qui faisaient des comparaisons directes entre différents médicaments antihypertenseurs.

A l'exception d'une essai (MOSES(117)), qui sera commenté en détail plus loin, aucun des ECRs n'était fait dans une population 100% hypertendue.

De plus, toutes les études n'étaient pas faites dans des populations exclusivement composées de patients post-AVC ou AIT.

Nous commenterons ces études brièvement ci-dessous, à l'exception de deux études. Nous les avons exclues à cause d'un pourcentage trop faible de patients hypertendus (c'est le cas de DUTCH TIA 1993(155), seulement 3.8% des patients avec hypertension); ou bien parce que le traitement de l'AVC était évalué pour une phase subaiguë (TEST 1995(156); <3 semaines après AVC).

L'étude PATS (157) était un ECR en double aveugle qui comparait un traitement par diurétique thiazidique (indapamide) à un placebo chez 5665 patients chinois avec un AVC ou un AIT préalable, et avec un suivi moyen de 2 ans. 84% des patients étaient hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était un **AVC récurrent fatal ou non**.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un diurétique thiazidique versus placebo.

Une analyse de sous-groupe des participants hypertendus montrait une réduction similaire et statistiquement significative du critère d'évaluation principal avec le diurétique thiazidique versus placebo.

L'étude PROGRESS (158) était un ECR en double aveugle qui comparait un traitement actif (régime de traitement flexible sur base d'un IECA, avec possibilité de rajouter un diurétique thiazidique) avec un placebo chez 6105 patients avec un d'AVC ou ICT préalable. Le suivi était de 4 ans. 48% des patients étaient hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était l'occurrence d'un **AVC (fatal ou non)**.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation principal avec le traitement actif versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants hypertendus montrait une réduction similaire et statistiquement significative du critère d'évaluation principal avec le traitement actif versus placebo.

L'étude PROfESS (159) était un ECR en double aveugle qui comparait un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (telmisartan) à un placebo chez 20332 patients ayant récemment eu une attaque ischémique, et avec un suivi moyen de 2,5 ans. 66% des participants avait une pression artérielle systolique >135 mmHg.

Le critère d'évaluation principal était un **AVC récurrent**.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation principal avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine versus placebo.

Il y avait une augmentation statistiquement significative des arrêts de traitement dus aux effets secondaires dans les groupes sous ARAll. Il y avait des taux significativement plus hauts de: symptômes d'hypotension, syncope, diarrhée, nausée, et fibrillation auriculaire versus placebo.

Les analyses en sous-groupes des participants dans les différentes strates (par pression artérielle) montraient une diminution statistiquement significative pour le critère d'évaluation principal dans le sous-groupe avec PAS >135 à 150 mmHg, mais pas de différence statistiquement significative dans le sous-groupe >150 mmHg avec un ARAll versus placebo.

L'étude HOPE 2000 (94) était un ECR en double aveugle qui comparait un IECA (ramipril) avec un placebo chez 9297 patient à haut risque d'événements cardiovasculaires, mais qui n'avaient pas de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque. Le suivi moyen était de 5 ans. Seuls 11% des participants avaient eu un AVC ou un AIT au préalable. 47% des patients étaient hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était **composite d'infarctus du myocarde, d'AVC et de mort de causes cardiovasculaires**.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un inhibiteur de l'ECA versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants avec hypertension montrait également un résultat statistiquement significatif pour ce critère.

Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe pour les participants avec un AVC ou AIT préalable.

L'étude TRANSCEND 2008 (151) était un ECR en simple aveugle, qui comparait un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (telmisartan) avec un placebo, chez 5926 patients intolérants aux IECA, avec une maladie cardiovasculaire ou diabète avec lésions aux organes cibles. La plupart des patients recevaient une thérapie concomitante. Il y avait un suivi médian de 4,7 ans. Seuls 22% des participants avaient eu un AVC ou un ICT au préalable. 76% des patients étaient hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était **composite de mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque**.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de risque de développer ce critère d'évaluation composite principal avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants hypertendus ne montrait pas non plus de résultat statistiquement significatif.

Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe pour les participants avec un AVC ou AIT préalable.

#### 4.3.8.2 *Traitement antihypertenseur versus autres traitements*

L'étude ONTARGET 2008 (125) est une étude en double aveugle qui comparait un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et avec une combinaison de ces deux médicaments chez 25620 patients avec une maladie vasculaire ou un diabète à haut risque sans insuffisance cardiaque. Le suivi fut de 56 mois. 69% des participants étaient hypertendus, et seulement 21% avaient eu une AVC auparavant.

Le critère d'évaluation principal était un composite de **mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque**.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un inhibiteur de l'ECA, comparé avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Il y avait une augmentation statistiquement significative du nombre **d'arrêts** et de la **toux** avec un inhibiteur de l'ECA, comparé avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Il y avait une diminution statistiquement significative du nombre **de symptômes d'hypotension** avec un inhibiteur de l'ECA, comparé avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Dans les analyses en sous-groupes pour la pression systolique, les participants hypertendus ne montrèrent pas de différence statistiquement significative pour le risque de développer le critère d'évaluation principal.

Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe pour les participants avec un AVC préalable.

### 4.3.8.3 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine versus antagonistes du calcium

Angiotensin receptor blocker versus calcium antagonist in hypertension patients with previous stroke			
Bibliography: Schrader 2005 (MOSES)(117)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality, cardiovascular and cerebrovascular events (composite)	1405 (1 study) 2.5 years	Incidence density ratio: <b>0.79 (95%CI 0.66 to 0.96)</b> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label; no ITT; selective reporting Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cerebrovascular events	1405 (1 study) 2.5 years	Incidence density ratio: <b>0.75 (95%CI 0.58 to 0.97)</b> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label; no ITT; selective reporting Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cardiovascular events	1405 (1 study) 2.5 years	Incidence density ratio: 0.75 (95%CI 0.55 to 1.02) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; open-label; no ITT; selective reporting Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Table 109

Cet ECR en protocole ouvert, chez 1405 patients hypertendus avec un événement cérébrovasculaire préalable (AIT ou AVC), a comparé un ARAlI (eprosartan) avec un antagoniste du calcium (nitrendipine). La durée du suivi était de 2,5 ans.

Chez des patients hypertendus avec un AVC préalable, le traitement par sartan, comparé à un traitement par antagoniste du calcium, diminue de façon statistiquement significative les **événements cérébrovasculaires**, et un **composite de mortalité et événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients hypertendus avec un AVC préalable, le traitement par sartan, comparé à un traitement par antagoniste du calcium, ne montre pas de différence statistiquement significative des **événements cardiovasculaires**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 5 Effets indésirables

### 5.1 Diurétiques augmentant la perte de potassium; thiazides et apparentés

- Hypokaliémie: la perte de potassium cliniquement pertinente est rare lors de l'emploi à faible dose comme recommandé pour l'hypertension.
  - Hyponatrémie
  - Carence en magnésium
  - Hyperuricémie (parfois avec crise de goutte).
  - Photosensibilité (avec hydrochlorothiazide) et purpura thrombopénique, éruption cutanée (rare)
  - Vasculite allergique
  - Pneumopathie interstitielle aiguë allergique (rare, incidence inconnue) (possible après la première dose, parfois après réadmission)
  - Augmentation de la résistance à l'insuline, glycémie augmentée; pertinence clinique sur le long terme incertaine. Une augmentation de 44% des nouveaux cas de diabète avec diurétiques, comparé avec des IECA a été observée dans l'étude de suivi de l'essai ANBP2<sup>1</sup>.
  - Hypertriglycéridémie, avec augmentation du cholestérol VLDL et diminution du HDL; il n'est pas clair si ces changements sont pertinents sur le long terme.
  - Déshydratation
  - Vertiges au début du traitement
  - Sècheresse buccale (et formation de caries)
  - Faiblesse, paresthésie, crampes musculaires, surtout dans les membres inférieurs.
  - Dysfonction sexuelle (par ex. troubles de l'érection).
  - Insuffisance rénale fonctionnelle
  - Néphrite interstitielle aiguë
  - Ictère cholestatique, pancréatite (rare)
  - Précipitation de l'encéphalopathie hépatique en cirrhose hépatique (rare)
  - Fièvre (rare)
  - Troubles de la vision dus à une déshydratation de la lentille ou oedème rétinien
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd29/6/5015)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
- *Folia farmacotherapeutica, april 2015 and august 2010*
- *1.Chowdhury E., Owen A., Ademi Z., et al.: Short- and long-term survival in treated elderly hypertensive patients with or without diabetes: findings from the Second Australian National Blood Pressure study. Am J Hypertens. 2014; 27; 199-206.*

### 5.2 Diurétiques d'épargne potassique

- Agranulocytose (spironolactone, rare)
- Hyperkaliémie (également à faible dose)
- Hyponatrémie
- Eruption cutanée d'hypersensibilité and syndrome lupoïde (rare)
- Vasculite cutanée (spironolactone)
- Déshydratation

- Faiblesse, somnolence, et confusion (spironolactone)
  - Intolérance gastro-intestinale (nausée et vomissements) (avec spironolactone, triamtérène)
  - Symptômes neurologiques
  - Spironolactone, canrénoate et eplérenone: également gynécomastie, amenorrhée, impuissance, troubles de l'érection et de l'éjaculation<sup>1</sup>.
  - Irrégularités menstruelles (chez presque toutes les femmes)
  - Les doses élevées de spironolactone peuvent entraîner l'infertilité
  - Douleur aux seins et augmentation du volume des seins, changements de la lubrification vaginale, baisse de libido.
  - Cancer du sein (quelques cas rapportés avec la spironolactone)
  - Néphrite interstitielle
  - Triamtérène: lithiases rénales.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
  - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
  - *1. Folia Farmacotherapeutica, okt 2001*

### 5.3 Bêta-bloquants

- Bradycardie sinusale (moins prononcée chez les bêta-bloquants avec activité sympathomimétique intrinsèque et blocage atrioventriculaire).
- Emergence ou aggravation d'une insuffisance rénale.
- Angine de poitrine sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt soudain, surtout chez les patients avec maladie coronarienne.
- Syncope suite à des graves chutes de tensions, plus fréquentes chez les personnes âgées.
- Sotalol: risque important de torsades de pointes, surtout en début de traitement et lorsque la dose est augmentée, en cas de bradycardie ou d'hypokaliémie.
- Exacerbation du psoriasis.
- Gangrène induite par bêta-bloquants (les symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du médicament, mais des cas ont été rapportés où l'amputation a été nécessaire)
- Exacerbation de réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline lors du traitement.
- Augmentation du taux de cholestérol VLDL et réduction du taux de cholestérol HDL avec certains bêta-bloquants (la pertinence clinique n'est pas claire).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec glycémie augmentée et prise de poids limitée (la pertinence clinique n'est pas claire) (moins pour les médicaments  $\beta_1$ -sélectifs).
- Plus d'hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 1, mais moins prononcé avec les bêta-bloquants cardiosélectifs.
- L'action des bêta-bloquants peut masquer les symptômes d'une hypoglycémie chez des patients sous insuline
- Dysfonction du métabolisme des glucides avec une incidence augmentée des nouveaux cas de diabète avec  $\beta$ -bloquants<sup>1</sup>.
- Prise de poids (1,2 kg, (fourchette 0,4 – 3,5 kg), cause par la réduction du taux métabolique de base pendant les premiers mois du traitement.
- Tremblements ( $\beta$ -bloquants avec effet agoniste partiel)
- Fatigue et diminution de la capacité à faire de l'exercice (très fréquent, jusqu'à plus de 20%)

- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud, chez 0,5 à 6% des patients), possiblement moins prononcé avec les bêta-bloquants à action vasodilatatoire (un des effets indésirables les plus courants ; 5,8% des patients)
  - Troubles gastrointestinaux (nausée, dyspepsie, constipation ou diarrhée, chez 5 à 10% des patients). Une diminution de la dose ou changer la classe de médicaments peut entraîner une amélioration.
  - Crise d'asthme chez des patients ayant déjà présenté des bronchospasmes ; moins prononcé mais pas absent avec les bêta-bloquants cardio-sélectifs<sup>2</sup>.
  - Impuissance, perte de libido
  - Troubles nerveux centraux (e.g. troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les bêta-bloquants lipophiles.
  - Effets indésirables neurologiques (hallucinations visuelles et auditives, illusions, troubles du sommeil, rêves pénétrants, ...) (lien de causalité au traitement long terme par bêta-bloquants)
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
  - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
  - *1. Folia Farmacotherapeutica, aug. 2007*
  - *2. Folia Farmacotherapeutica, okt. 2008*

## 5.4 Antagonistes du calcium

- Vasodilatation périphérique avec maux de tête, oedème de la cheville, bouffées de chaleur, hypotension, tachycardie réflexe (surtout avec dihydropyridines) (1/3 des patients). Il y a des indications que l'administration simultanée d'un IECA ou d'un ARAII diminue les cas d'oedème de la cheville.
- Réduction excessive de la contractilité cardiaque et de la fréquence cardiaque: particulièrement vérapamil.
- Infarctus du myocarde fatal et non (16 par 1000 avec les antagonistes du calcium versus 10 par 1000 avec les bêta-bloquants ou thiazides ; données d'une étude rétrospective, avec la remarque que le résultat peut être dû à des facteurs confondants)
- La possibilité existe qu'un arrêt brusque d'un antagoniste du calcium peut aggraver l'angine de poitrine et causer un infarctus du myocarde. (vérapamil ; diltiazem et nifédipine)
- Réactions allergiques (éruptions cutanées, effet sur le foie et la fonction rénale) (vérapamil, nifédipine et diltiazem)
- Vertiges
- Palpitations cardiaques, crampes musculaires
- Hyperplasie gingivale (effet de classe)
- Constipation (surtout vérapamil et diltiazem) (1/3 des patients)
- Risque élevé de saignements gastro-intestinaux (étude de cohorte prospective : RR=1,86 (95%CI 1,22 to 2,82, mais non confirmé par d'autres études)
- Reflux gastro-œsophagien
- Maladie de Parkinson (seuls quelques uns ont fait une guérison complète après arrêt du traitement (effet de classe)
- Yeux douloureux (nifédipine)
- Risque de cancer (étude rétrospective, RR = 1,72 (95%CI 1,27 to 2,34 et relation dose-réponse significative, mais non confirmé par d'autres études)

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
- *1. Folia Farmacotherapeutica, okt. 2001*

## 5.5 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

- Baisse de l'hémoglobine, avec anémie possible, surtout en cas d'insuffisance rénale chronique.
- Hypotension après prise de la première dose d'IECA, surtout chez les patients avec stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone préexistante (perte de volume suite à des diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose artérielle rénale) ; plus fréquent dans le traitement de l'insuffisance cardiaque que dans le traitement de l'hypertension.
- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie
- Eruption cutanée
- œdème de Quincke, qui apparaît parfois après des mois de traitement, et qui est plus fréquent chez les patients de race noire et chez les patients avec un œdème de Quincke préalable mais qui n'était pas dû à la prise d'IECA (0,1%-0.5%).
- Pemphigus (rare, surtout avec captopril). La durée entre le début du traitement et l'apparition de pemphigus est variable (de 2 semaines à 2 ans)<sup>1</sup>.
- Risque élevé d'hypoglycémie en combinaison avec des médicaments hypoglycémisants et l'usage de l'insuline chez les diabétiques (les admissions hospitalières pour cause d'hypoglycémie augmentent avec la prise d'IECA ; données d'une étude cas-contrôles) (OR = 2,4; 95%CI 1,1 à 5,3 avec enalapril).
- Oedème de la cheville
- Vertiges
- Maux de tête
- Dyspnée
- Palpitations cardiaques
- Toux (parfois après quelques semaines de traitement).
- Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), en particulier chez les patients avec maladie rénale préexistante (par ex. sténose bilatérale de l'artère rénale, sténose d'un seul rein), ou chez les patients en insuffisance cardiaque, avec une perte de volume prononcée ou en déshydratation (par ex. suite à une diarrhée ou à des vomissements).
- Troubles du goût, troubles gastrointestinaux (par ex. diarrhée).
- Hépatite cholestatique et problèmes hématologiques (par ex. neutropénie): rare.
- Pancréatite aiguë

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
- *1.Folia Farmacotherapeutica, jan. 2005.*

## 5.6 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARAI)

- Baisse de l'hémoglobine, avec anémie possible, surtout en cas d'insuffisance rénale chronique<sup>1</sup>.
  - Hypotension (après la première dose et en particulier chez les patients en déplétion volémique<sup>1</sup>)
  - Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
  - Eruption cutanée
  - Angioedème
  - Maux de tête
  - Vertiges
  - Faiblesse et fatigue
  - Toux (moins fréquemment qu'avec les IECA)<sup>1</sup>.
  - Détérioration de la fonction rénale et insuffisance rénale aiguë (surtout chez les patients avec maladie rénovasculaire, en particulier une sténose bilatérale de l'artère rénale)<sup>1</sup>.
  - Troubles du goût, troubles gastrointestinaux (par ex. diarrhée).
  - Olmésartan: entéropathie sévère (probablement incidence faible)<sup>2</sup>.
  - Elévation des enzymes hépatiques, hépatite cholestatique et pancréatite(surtout avec losartan)
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
  - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
  - 1. *Folia Farmacotherapeutica, aug. 2000*
  - 2. *Folia Farmacotherapeutica, feb. 2014*

## 5.7 Inhibiteurs de la rénine

- Troubles gastrointestinaux (par ex. diarrhée).
  - Eruption cutanée
  - œdème de Quincke.
  - Risques d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale comparable à ceux des IECA et ARAII<sup>1</sup>.
  - La combinaison avec un IECA ou un ARAII est associée avec un plus haut risque d'effets indésirables cardiovasculaires ou rénaux<sup>1</sup>.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
  - 1. *Folia Farmacotherapeutica, jan. 2014*

## 5.8 Antihypertenseurs à action centrale: moxonidine

- Contrairement à la clonidine, ne cause pas de sédation ou de diminution des performances psychomotrices ou cognitives.
- Sècheresse buccale (et risque plus élevé de caries dentaires<sup>1</sup>)chez 10% des patients. L'effet dépend de la dose et est modéré, et apparaît souvent en début de traitement.
- Bradycardie.
- Moxonidine: augmentation de la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque.

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
- *1. Folia Farmacotherapeutica, april 2015*

## 6 References

1. Brouwers M KM, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium,. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010.
2. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328:1490.
3. National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults. 2011.
4. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *The Canadian journal of cardiology* 2015;31:549-68.
5. De Cort P, Christiaens T, Philips H, Goossens M, Van Royen P. Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie (herziening) 2009. 2009.
6. Philips H, Koeck P. Domus Medica - Opvolgrapport - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie 2013. 2013.
7. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure* 2013;22:193-278.
8. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20.
9. Alliance NVDP. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. 2012.
10. Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, Dekeulenaer G, M. G, Koeck P, et al. Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Chronisch hartfalen. 2011.
11. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, M. G, Maes S, Van Heden L, et al. Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering - Chronische nierinsufficiëntie. 2012.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2014.
13. Diao D, Wright James M, Cundiff David K, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
14. Management Committee of The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980;1:1261-7.
15. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. . *British medical journal* 1985;291:97-104.
16. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). . *Jama* 1991;265:3255-64.
17. Perry HMJr GA, LavinMA, Schnaper HW, Fitz, AE. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute

- Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1978;304:267-92.
18. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj* 2009;338:b1665.
  19. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, et al. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension* 2014;63:1189-97.
  20. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911.
  21. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
  22. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). An international trial of antihypertensive therapy in elderly patients. Objectives, protocol and organization. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 1985;275:300-34.
  23. Blom JW, de Ruijter W, Witteman JC, Assendelft WJ, Breteler MM, Hofman A, et al. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam study. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2013;35:431-8.
  24. Gutierrez-Misis A, Sanchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Sanchez-Martinez M, Castell MV, et al. Association between blood pressure and mortality in a Spanish cohort of persons aged 65 years or over: a dynamic model. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2013;66:464-71.
  25. Lohr JW, Golzy M, Carter RL, Arora P. Elevated systolic blood pressure is associated with increased incidence of chronic kidney disease but not mortality in elderly veterans. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2015;9:29-37.
  26. Hadaegh F, Mohebi R, Khalili D, Hasheminia M, Sheikholeslami F, Azizi F. High normal blood pressure is an independent risk factor for cardiovascular disease among middle-aged but not in elderly populations: 9-year results of a population-based study. *Journal of human hypertension* 2013;27:18-23.
  27. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart* 2011;97:1304-11.
  28. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension* 2010;28:1366-72.
  29. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine* 2008;358:1887-98.
  30. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Journal of hypertension* 2014;32:1478-87; discussion 87.
  31. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2015;313:603-15.
  32. Sundstrom J, Sheikhi R, Ostgren CJ, Sennblad B, Bodegard J, Nilsson PM, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. *Journal of hypertension* 2013;31:1603-10.

33. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, Ma JZ, Sim JJ, Cushman WC, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2013;159:233-42.
34. Chiang HP, Lee JJ, Chiu YW, Tsai JC, Hung CC, Hwang SJ, et al. Systolic blood pressure and outcomes in stage 3-4 chronic kidney disease patients: evidence from a Taiwanese cohort. *American journal of hypertension* 2014;27:1396-407.
35. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012;59:14-21.
36. Bangalore S, Messerli FH, Wun C-C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *European heart journal* 2010;31:2897-908.
37. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, Investigators ftPI-TT. What Is the Optimal Blood Pressure in Patients After Acute Coronary Syndromes?: Relationship of Blood Pressure and Cardiovascular Events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 Trial. *Circulation* 2010;122:2142-51.
38. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *Journal of hypertension* 2006;24:1201-8.
39. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2008;336:1121-3.
40. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.
41. Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:1102-10.
42. Jatos Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:2115-27.
43. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010;56:196-202.
44. Jatos Study Group. The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS): protocol, patient characteristics, and blood pressure during the first 12 months. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2005;28:513-20.
45. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *The American journal of medicine* 2010;123:719-26.
46. Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, et al. Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients: the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:469-78.
47. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005;45:907-13.
48. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *Journal of hypertension* 2009;27:1509-20.

49. Coca A, Messerli FH, Benetos A, Zhou Q, Champion A, Cooper-DeHoff RM, et al. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:343-8.
50. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Archives of internal medicine* 2007;167:1884-91.
51. Reboldi G, Angeli F, de Simone G, Staessen JA, Verdecchia P. Tight versus standard blood pressure control in patients with hypertension with and without cardiovascular disease. *Hypertension* 2014;63:475-82.
52. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:588-97.
53. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension* 2014;64:989-96.
54. Howard G, Banach M, Cushman M, Goff DC, Howard VJ, Lackland DT, et al. Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal? The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015;46:1595-600.
55. Barengo NC, Antikainen R, Kastarinen M, Laatikainen T, Tuomilehto J. The effects of control of systolic and diastolic hypertension on cardiovascular and all-cause mortality in a community-based population cohort. *Journal of human hypertension* 2013;27:693-7.
56. Weber MA, Bakris GL, Hester A, Weir MR, Hua TA, Zappe D, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *The American journal of medicine* 2013;126:501-8.
57. Wei X, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y, Walley J, et al. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in Zhejiang. *Trials* 2013;14:354.
58. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension* 2003;21:875-86.
59. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
60. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *British medical journal* 1986;293:1145-51.
61. Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *Journal of clinical hypertension* 2013;15:420-7.
62. Arguedas Jose A, Leiva V, Wright James M. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
63. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *American journal of hypertension* 2006;19:1241-8.
64. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 1998;338:645-52.
65. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney international* 2002;61:1086-97.
66. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010;362:1575-85.
67. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the

- Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
68. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810, 9 p following 810.
69. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *Journal of hypertension* 2011;29:1253-69.
70. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2012;172:1296-303.
71. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Jama* 1996;276:1886-92.
72. Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Clinical and experimental hypertension* 1999;21:491-7.
73. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj* 1998;317:703-13.
74. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
75. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA internal medicine* 2014;174:1442-9.
76. Maddox TM, Ross C, Tavel HM, Lyons EE, Tillquist M, Ho PM, et al. Blood pressure trajectories and associations with treatment intensification, medication adherence, and outcomes among newly diagnosed coronary artery disease patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:347-57.
77. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2805-16.
78. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Annals of internal medicine* 2006;144:884-93.
79. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:784-93.
80. Winchester DE, Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, Pepine CJ. Mortality implications of angina and blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease: New data from extended follow-up of the International Verapamil/Trandolapril Study (INVEST). *Clinical cardiology* 2013;36:442-7.
81. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-15.
82. Group PC. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chinese medical journal* 1995;108:710-7.
83. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1997;278:212-6.

84. Perry HM, Jr., Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Jama* 2000;284:465-71.
85. SHEP Cooperative Research Group. Rationale and design of a randomized clinical trial on prevention of stroke in isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. *Journal of clinical epidemiology* 1988;41:1197-208.
86. Perry HM, Jr., McDonald RH, Hulley SB, Smith WM, Furberg CD, Greenlick MR, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program, Pilot Study (SHEP-PS): morbidity and mortality experience. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1986;4:S21-3.
87. Perry HM Jr SW, McDonald RF. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1989;20:4-13.
88. VA-NHLBI Study Group. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1978;304:267-92.
89. Wiysonge Charles S, Bradley Hazel A, Volmink J, Mayosi Bongani M, Mbewu A, Opie Lionel H. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
90. Ippsh collaborative group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *Journal of hypertension* 1985;3:379-92.
91. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *British medical journal* 1985;291:97-104.
92. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. . *Bmj* 1992;304:405-12.
93. Wright James M, Musini Vijaya M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.
94. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 2000;342:145-53.
95. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. . *Bmj* 1998;317:713-20.
96. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-7.
97. Berglund G, Andersson O. beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981;1:744-7.
98. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *Journal of hypertension* 1987;5:561-72.
99. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for thr initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. *Jama* 1982;248:1996-2003.
100. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama* 2002;288:2998-3007.

101. Malacco E, Mancina G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood pressure* 2003;12:160-7.
102. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *Journal of hypertension* 1998;16:1667-76.
103. Sareli P, Radevski IV, Valtchanova ZP, Libhaber E, Candy GP, Den Hond E, et al. Efficacy of different drug classes used to initiate antihypertensive treatment in black subjects: results of a randomized trial in Johannesburg, South Africa. *Archives of internal medicine* 2001;161:965-71.
104. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *Jama* 1996;276:785-91.
105. Tresukosol D, SO, Thongtang V. Amlodipine and Hydrochlorothiazide for Isolated Systolic Hypertension in the Thai Elderly. *Siriraj Med J* 2005;57:374-9.
106. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England journal of medicine* 2003;348:583-92.
107. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS--a randomized double-blind trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35:2807-12.
108. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002;288:2421-31.
109. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
110. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
111. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2805-16.
112. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
113. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004;27:181-91.
114. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
115. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Fujimoto A, Ueshima K, Yasuno S, et al. Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:248-54.

116. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
117. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:1218-26.
118. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-59.
119. Spinar J, Vitovec J, Soucek M, Dusek L, Pavlik T, Invesigators C. *CORD: COmparison of Recommended Doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers*. *Vnitřní lékařství* 2009;55:481-8.
120. 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. *Journal of hypertension* 2005;23:2157-72.
121. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension* 2011;29:1649-59.
122. Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:441-8.
123. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2008;359:2417-28.
124. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1991;265:3255-64.
125. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-59.
126. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension* 2014;32:2054-63; discussion 63.
127. Saruta T, Ogihara T, Saito I, Rakugi H, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:132-6.
128. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:89-96.
129. Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *The American journal of medicine* 2012;125:981-90.
130. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *Journal of hypertension* 2008;26:2103-11.
131. Collaborative AOaCftA, Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002;288:2981-97.

132. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2004;351:1941-51.
133. 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. *The New England journal of medicine* 2001;345:851-60.
134. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:77-85.
135. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
136. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VERapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
137. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
138. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *Journal of hypertension* 2000;18:1671-5.
139. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nature clinical practice Nephrology* 2007;3:428-38.
140. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000;23 Suppl 2:B54-64.
141. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000;343:1969.
142. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
143. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of internal medicine* 2003;138:542-9.
144. Lv J, Perkovic V, Foote Celine V, Craig Maria E, Craig Jonathan C, Strippoli Giovanni FM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
145. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047-56.
146. Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86.
147. Hung KW, Blaine J, Faubel S. Dual therapy difficulties in angiotensin blockade for proteinuria: a teachable moment. *JAMA internal medicine* 2014;174:1429-30.
148. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012;367:2204-13.

149. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 2013;369:1892-903.
150. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
151. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACEiswcDI, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
152. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *European heart journal* 2009;30:1203-12.
153. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine* 2003;349:1893-906.
154. Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: a systematic review of long-term randomized trials. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2014;8:503-13.
155. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993;24:543-8.
156. Eriksson S, Olofsson B-O, Wester P-O. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 1995;5:21-5.
157. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:1032-40.
158. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
159. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2008;359:1225-37.