



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ
ANALYSE MÉDICO-ÉCONOMIQUE**

Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs

Mars 2013

Document non soumis à corrections orthographiques et typographiques.

Service de l'évaluation économique et de la
santé publique
Service de l'évaluation des médicaments

Les annexes de cette évaluation sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en mars 2013.
© Haute Autorité de santé – 2013

Sommaire

Abréviations	9
Liste des tableaux	10
Synthèse de l'argumentaire.....	13
Objectif et méthode	13
Résultats	13
Introduction	17
1 Définition	17
2 Le poids de l'HTA en France	17
2.1 Sur le plan épidémiologique	17
2.1.1 Prévalence et incidence	17
▶ Prévalence et incidence en France métropolitaine	17
▶ Prévalence dans les DOM	19
2.1.2 Patients diagnostiqués et traités pour hypertension artérielle	19
2.1.3 Contrôle de l'hypertension artérielle traitée	20
2.2 Sur le plan économique	20
3 Les traitements médicamenteux de l'hypertension	21
4 Problématique	22
Objectif et méthode	23
5 Objectif	23
5.1 Saisine	23
5.2 Objectif de l'évaluation	23
6 Méthode	23
6.1 Champ de l'évaluation	24
6.1.1 Définition de l'hypertension artérielle	24
6.1.2 Population étudiée	24
6.1.3 Classes médicamenteuses étudiées	25
6.2 Définition des critères d'évaluation	25
6.3 Recherche documentaire	25
6.4 Méthodes d'évaluation	26
6.5 Consultation de groupes de travail et de lecture	26
6.6 Rédaction d'un avis par les Commissions et le Collège de la HAS	27
7 Gestion des conflits d'intérêt	27
La place des différentes classes d'antihypertenseurs en instauration de traitement dans l'HTA essentielle	29
8 Les recommandations françaises et étrangères	29
8.1 Recommandation française (2005)	29
8.2 Recommandations post 2005	30
8.2.1 Choix des antihypertenseurs en primo-prescription en l'absence d'une indication spécifique	30
8.2.2 Choix des antihypertenseurs en instauration de traitement en présence d'une indication spécifique	31
8.2.3 Choix entre monothérapie ou bithérapie fixe en première intention	31
9 La place des différentes classes médicamenteuses dans les pratiques de prescription	32
9.1 Méthode	32
9.1.1 Les données	32
9.1.2 La population étudiée	32
9.1.3 Les prescriptions étudiées	33
9.2 Résultats	33
9.2.1 Description des patients adultes nouvellement diagnostiqués et traités	33

9.2.2	Description de l'ensemble des prescriptions établies en 2010 en cabinet de médecine générale	35
9.2.3	Description de la première ordonnance d'un hypertendu incident en cabinet de médecine générale en 2010	36
▶	Description des primo-prescriptions par classe	36
▶	Description des schémas thérapeutiques en primo-prescription	38
10	Discussion et limites	39
11	Ce qu'il faut retenir	40
Évaluation de l'efficacité.....		42
12	Méthode	42
12.1	Recherche documentaire	42
12.2	Description des études publiées après 2005	43
12.2.1	Les stratégies médicamenteuses étudiées	43
12.2.2	Les populations étudiées	44
13	Résultat	44
13.1	Rappel des conclusions de l'analyse des essais et méta-analyses parus entre 2000 et 2005	44
▶	Efficacité cérébro et cardiovasculaire sur une population hypertendue non sélectionnée	44
▶	Plusieurs sous-populations ont fait l'objet d'une analyse spécifique.	45
13.2	Efficacité des traitements antihypertenseurs sur une population non sélectionnée	45
13.2.1	Prévention de la mortalité toutes causes	46
13.2.2	Prévention cardiovasculaire par types d'événements cérébro ou cardiovasculaires	48
▶	La prévention des accidents cérébrovasculaires	48
▶	La prévention des IDM	48
▶	La prévention des insuffisances cardiaques	49
13.3	Patients à risque cardiovasculaire	52
13.3.1	Prévention de la mortalité	52
13.3.2	Prévention cardiovasculaire tous types d'événements confondus	53
13.3.3	Prévention de la fibrillation auriculaire	55
13.3.4	Prévention de l'atteinte rénale	56
13.4	Sous-populations particulières	58
13.4.1	Patient avec antécédent d'AVC	58
13.4.2	Patients avec fibrillation auriculaire	59
13.4.3	Patients coronariens	59
▶	Pathologie coronaire	59
▶	Patients avec antécédent d'infarctus du myocarde	60
▶	Patients avec Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)	61
13.4.4	Patients diabétiques	61
▶	La prévention de la mortalité	61
▶	La prévention cérébro et cardiovasculaire	61
▶	La prévention de l'insuffisance rénale	62
13.4.5	Sujets très âgés (> 80 ans)	66
▶	Effet sur la mortalité toutes causes	66
▶	La prévention cérébro et cardiovasculaire des sujets âgés	66
▶	La prévention des démences et des troubles cognitifs chez les sujets âgés hypertendus	67
14	Discussion et limites	68
14.1	Discussion	68
14.2	Limites des publications analysées	73
15	Ce qu'il faut retenir	73
Évaluation de la tolérance		75
16	Méthode	75
16.1	Recherche documentaire	75
16.2	Analyse qualitative des articles	76
16.2.1	Méthodologie	77
16.2.2	Classes médicamenteuses et effets indésirables analysée	77

17	Résultats	78
17.1	Effets indésirables des diurétiques	78
17.1.1	Résumés des caractéristiques des produits et pharmacovigilance	78
17.1.2	Données de la littérature	78
▶	Cancer	78
▶	Diabète	79
▶	Troubles de la sexualité	80
17.2	Effets indésirables des bêtabloquants	81
17.2.1	Résumés des caractéristiques des produits	81
17.2.2	Données de la littérature	81
▶	Cancers	81
▶	Diabète	82
▶	Troubles de la sexualité	83
17.3	Effets indésirables des inhibiteurs calciques	84
17.3.1	Résumés des caractéristiques des produits	84
17.3.2	Données de la littérature	84
▶	Cancers	84
▶	Œdème périphérique	85
17.4	Effets indésirables des inhibiteurs de l'enzyme de conversion	86
17.4.1	Résumés des caractéristiques des produits et pharmacovigilance	86
17.4.2	Données de la littérature	86
▶	Cancer	86
▶	Angioedèmes	86
▶	Toux	87
17.5	Effets indésirables des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	88
17.5.1	Résumés des caractéristiques des produits et alerte de pharmacovigilance	88
17.5.2	Données de la littérature	88
▶	Cancers	88
▶	Angioedèmes récidivants	90
18	Discussion et limites	90
18.1	Discussion	90
18.2	Limites	91
19	Ce qu'il faut retenir	91
Évaluation de la persistance : une revue de la littérature		92
20	Méthode	92
20.1	Recherche documentaire	92
20.2	Analyse qualitative des articles	93
20.2.1	Méthodologie	93
20.2.2	Critères d'évaluation	93
20.2.3	Stratégies médicamenteuses étudiées	94
21	Résultats	94
21.1	Monothérapie versus monothérapie à 12 mois	94
21.1.1	Évaluation de la persistance	94
21.1.2	Évaluation de l'observance	98
21.2	Monothérapie versus monothérapie à moyen terme	99
21.3	Bithérapie fixe versus bithérapie libre	101
21.4	Les déterminants de la persistance à un traitement antihypertenseur.	102
22	Discussion et limites	103
22.1	Discussion	103
22.2	Limites	106
23	Ce qu'il faut retenir	107
Évaluation de la persistance : étude observationnelle dans le contexte français.....		108
24	Objectif et méthode	108
24.1	Objectif et schéma d'étude	108
24.2	Méthode	108
24.2.1	Base de données	109
24.2.2	Critères d'évaluation	109

▶	La persistance	109
▶	L'observance	110
24.2.3	Les analyses statistiques	110
▶	Liste des variables explicatives	111
▶	Méthode d'analyse descriptive	112
▶	Méthode d'analyse comparative	112
25	Résultats	113
25.1	Description	113
25.1.1	Description de la population	113
25.1.2	Description du de la stratégie thérapeutique de première intention en fonction des caractéristiques des patients	114
25.2	Analyse descriptive de la persistance et de l'observance sur une population en instauration de traitement	116
25.2.1	Description de la persistance	116
▶	Description de la persistance sur la population d'analyse	116
▶	Description de la persistance en fonction du profil des patients	117
▶	Description de la persistance en fonction de la stratégie thérapeutique initiale	118
25.2.2	Description de l'observance	119
25.3	Analyse comparative des classes thérapeutiques en instauration de traitement	119
25.3.1	Place des classes thérapeutiques dans la prescription en monothérapie selon le statut cardiovasculaire des patients	119
25.3.2	Comparaison des classes thérapeutiques en termes de persistance.	120
▶	Description des taux de persistance pour chacune des classes thérapeutiques en monothérapie	120
▶	Comparaison des taux de persistance des différentes classes thérapeutiques	121
25.3.3	Comparaison des taux de persistance des différentes classes thérapeutiques selon le profil cardiovasculaire des patients.	123
25.3.4	Comparaison des bithérapies avec une monothérapie.	124
25.3.5	Comparaison des différentes monothérapies en termes d'observance.	124
▶	Description des taux d'observance pour chacune des classes thérapeutiques en monothérapie	124
▶	Comparaison des taux d'observance aux différentes classes thérapeutiques	125
25.3.6	Comparaison des taux d'observance des différentes classes thérapeutiques selon le profil cardiovasculaire des patients.	126
▶	Comparaison des bithérapies avec une monothérapie par diurétique thiazidique.	126
26	Discussion et limites	126
26.1	Discussion	126
26.2	Limites	128
27	Ce qu'il faut retenir	129
Évaluation économique : une revue de la littérature		131
28	Méthode	131
28.1	Recherche documentaire	131
28.2	Analyse qualitative des articles	132
28.2.1	Les stratégies médicamenteuses étudiées	132
28.2.2	Les populations étudiées	133
28.2.3	Les méthodes	133
29	Résultats	134
29.1	HTA non compliquée	134
29.2	HTA avec facteur de risque	136
29.2.1	Analyse des facteurs de risque sans précision	136
29.2.2	Analyse d'un facteur de risque particulier	137
▶	L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)	137
▶	Le diabète	137
▶	Patients âgés – prévention des AVC	137
29.2.3	HTA non contrôlée sous ARAII	138
29.3	Comparaison intra-classe	138
30	Discussion et limites	139
31	Ce qu'il faut retenir	140

Évaluation économique : coût-efficacité des classes d'antihypertenseurs dans le contexte français	141
32 Objectif et méthode	141
32.1 Objectifs	141
32.2 Méthodologie	141
32.2.1 Population d'analyse	141
32.2.2 Interventions comparées	142
32.2.3 Méthode d'évaluation	144
▶ Critère d'évaluation	144
▶ Perspective	144
▶ Horizon temporel et actualisation	144
▶ Méthode d'évaluation de l'efficience	144
32.2.4 Analyses de sensibilité	145
▶ Analyse de sensibilité probabiliste	145
▶ Analyse de sensibilité en scénario	146
32.2.5 Structure du modèle	147
▶ Patient en prévention primaire	147
▶ Patient en prévention secondaire	149
32.2.6 Données utilisées dans le modèle	151
▶ Données épidémiologiques	151
▶ Risques de base d'ECV, d'insuffisance cardiaque, de diabète et maladie rénale	151
▶ Données d'efficacité des traitements antihypertenseurs	152
▶ Données de persistance	154
▶ Données de coût	155
33 Résultats	159
33.1 Analyse du cas de base	159
▶ Coût et efficacité d'un traitement antihypertenseur versus placebo	159
▶ Évaluation de l'efficience des stratégies thérapeutiques en instauration de traitement	160
33.2 Analyse sur les autres profils de patients	163
33.2.1 Résultats pour une femme de 65 ans avec une PAS initiale de 150 mmHg	163
33.2.2 Augmentation de la PAS chez un homme de 65 ans	164
33.2.3 Impact de l'âge sur l'efficience des stratégies thérapeutiques	166
33.3 Analyses de sensibilité	168
▶ Impact des hypothèses de persistance et de changement de traitement en fonction du contrôle de la PAS	168
▶ Impact de l'hypothèse d'incidence du diabète	169
▶ Impact de l'hypothèse sur le risque cardiovasculaire à l'entrée du modèle	170
▶ Impact des prix journaliers	171
33.4 Analyses exploratoires	172
33.4.1 Introduction des bithérapies en première ligne	172
33.4.2 Calcul des coûts totaux et des coûts de traitement sur la première année de traitement selon la stratégie	173
34 Discussion et limites	174
34.1 Synthèse et discussion des résultats	174
▶ La prise en charge de l'hypertension est une stratégie efficiente.	174
▶ Analyse du cas de base : Quatre classes ont une place dans la stratégie thérapeutique en instauration de traitement	174
▶ Analyse de l'efficience selon le sexe, l'âge et le niveau de PAS initial	175
▶ Analyse de sensibilité du modèle aux hypothèses formulées	176
▶ Les résultats du modèle sont cohérents avec les connaissances cliniques et économiques actuelles	176
▶ La décision dépend du degré d'incertitude entourant les résultats et de la valeur collectivement consentie pour améliorer l'efficacité d'un traitement	177
34.2 Limites	178
35 Ce qu'il faut retenir	179

Conclusion du groupe de travail	180
--	------------

Avis du collège de la Haute Autorité de Santé	183
--	------------

Références bibliographiques	185
Annexe A : L'équipe	205
Annexe B : Composition des instances de travail et de validation	206
Annexe C : Représentativité de l'observatoire Thalès-Cégédim.....	209
Annexe D : Annexes de l'étude observationnelle de la persistance.....	211
Annexe E : Méthode de calcul des coûts d'un ECV en phase aigüe.....	218
Annexe F : Structure représentant les 25 états du modèle	229
Annexe G : Résultats du modèle.....	230
Annexe H : Analyses de sensibilité du modèle	237
Annexe I : Analyses exploratoires	242
Annexe J : Tableau synthétique des déclarations publiques d'intérêt des membres du groupe de travail	244

Abréviations

Tableau 1. Abréviations les plus courantes	
Abréviations	Libellé
AHT	Antihypertenseur
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARAI ou sartans	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
AVC	Accident Vasculaire Cérébral (constitué ou transitoire)
AVG	Année de vie gagnée
BB	Bêtabloquant
CV	Cardio-vasculaire
CCV	Cérébro et cardiovasculaire
DIUr	Diurétique
DIUth	Diurétiques thiazidiques et apparentés
ECR	Essai contrôlé randomisé
EIM	Epaisseur Intima-média
FDR-CV	Facteur de risque cardio-vasculaire
HCTZ	Hydrochlorothiazide
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	Insuffisance cardiaque
ICa	Inhibiteur calcique
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
PAS	Pression Artérielle Systolique
PAD	Pression Artérielle Diastolique
RCV	Risque cardio-vasculaire global
TTT	Traitement

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA dans 2 études françaises.....	18
Tableau 2 : Choix du traitement antihypertenseur en primo-prescription en cas de situations particulières dans la recommandation HAS (2005) (1).....	30
Tableau 3 : Liste des traitements médicamenteux retenus dans l'analyse.....	33
Tableau 4 : Description de la population hypertendue prévalente et incidente en médecine générale en 2010 (données extrapolées).	34
Tableau 5 : Description de la totalité des prescriptions établies en 2010 en cabinet de médecine générale (données extrapolées).....	35
Tableau 6 : Taux de prescription par classes sur la première ordonnance en médecine générale (années 2010 et 2007).....	36
Tableau 7 : Taux de prescription par type d'association fixe sur la première ordonnance en médecine générale (années 2010 et 2007)	37
Tableau 8 : Mode de prescription des différentes classes sur la première ordonnance en médecine générale (2010).....	37
Tableau 9 : Description des schémas thérapeutiques pour les hypertendus et pour les hypertendus nouvellement diagnostiqués (année 2010).....	38
Tableau 10 : Description des hypertendus incidents sous bithérapie ou trithérapie	39
Tableau 11 : Synthèse des données en mortalité toutes causes et mortalité cardiovasculaire	47
Tableau 12 : Synthèse des données comparatives de classes sur la prévention des AVC...48	48
Tableau 13 : Synthèse des données comparatives de classes sur la prévention des IDM ou événements coronaires	49
Tableau 14 : Synthèse des données comparatives de classes sur la prévention des insuffisances cardiaques	50
Tableau 15 : synthèse des données d'efficacité par classe versus placebo ou autre traitement (toutes classes confondues)	51
Tableau 16 : synthèse des données de mortalité sur une population à risque cardiovasculaire	53
Tableau 17 : Synthèse des données par classe d'antihypertenseur versus placebo ou autres traitements antihypertenseurs sur une population à risque cardiovasculaire	54
Tableau 18 : Synthèse des données sur association d'antihypertenseurs vs monothérapie ou autre association	55
Tableau 19 : Synthèse des données par classe d'antihypertenseur versus placebo.....	56
Tableau 20 : Synthèse des données sur la prévention rénale.....	57
Tableau 21 : Synthèse des données chez des patients coronariens par antihypertenseur versus placebo	60
Tableau 22 : Synthèse des données chez des patients avec antécédent d'IDM	61
Tableau 23 : Synthèse des données sur la prévention de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques	63
Tableau 24 : Effets indésirables les plus fréquents des diurétiques inclus dans les AMM.....	78
Tableau 25 : Risque comparé de survenue d'un diabète (diurétiques = référence).....	79
Tableau 26 : Effets indésirables les plus fréquents des BB inclus dans les AMM	81
Tableau 27 : Risque comparé de survenue d'un diabète sous bêtabloquant (bêtabloquant = référence).....	82
Tableau 28 : Importance des troubles sexuels sous bêtabloquant.....	83
Tableau 29 : Effets indésirables les plus fréquents des ICa inclus dans les AMM	84
Tableau 30 : Effets indésirables les plus fréquents des IEC inclus dans les AMM	86
Tableau 31 : Relation observée entre inhibiteurs de l'enzyme de conversion et angioedèmes	87
Tableau 32 : Effets indésirables les plus fréquents des ARaII repris dans les AMM	88
Tableau 33 : Relation entre antihypertenseur et risque de cancer ou de décès par cancer (méta-analyse en réseau, modèle à effet fixe)	89

Tableau 34 : Résultats de la méta-analyse de la FDA sur le lien entre ARAII et risque de cancer	90
Tableau 35 : Données brutes de persistance à 12 mois (monothérapie en instauration de traitement)	95
Tableau 36 : Données ajustées de persistance thérapeutique selon la classe d'instauration à 12 mois (risque de ne plus avoir aucun traitement antihypertenseur).	97
Tableau 37 : Observance sur 12 mois (monothérapie en instauration de traitement)	98
Tableau 38 : Persistance et observance à moyen terme (monothérapie en instauration de traitement)	99
Tableau 39 : Observance et persistance à 12 mois des bithérapies fixes et bithérapies libres.	101
Tableau 40 : Liste des variables introduites dans les analyses descriptives ou comparatives.	111
Tableau 41 : Caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de primo-prescription.....	116
Tableau 42 : Persistance, modification thérapeutique et arrêt temporaire sur 12 mois en fonction du profil des patients	117
Tableau 43 : Persistance, modification thérapeutique et arrêt temporaire sur 12 mois (données non ajustées)	118
Tableau 44 : Observance sur la durée de persistance de la première thérapeutique.....	119
Tableau 45 : Détail des traitements instaurés lors de la première prescription	120
Tableau 46 : Taux de persistance observés en monothérapie selon la classe thérapeutique	121
Tableau 47 : Impact du choix initial sur le maintien d'un traitement antihypertenseur dans les 12 mois qui suivent l'instauration (modèle de Cox)	122
Tableau 48 : Comparaisons deux à deux des différentes classes en monothérapie sur la persistance globale à un an.....	123
Tableau 49 : Comparaisons deux à deux des bithérapies versus monothérapies sur la persistance globale à un an.....	124
Tableau 50 : Taux d'observance au premier traitement observés en monothérapie selon la classe thérapeutique	125
Tableau 51 : Impact du choix initial sur la non-observance au premier traitement (régression logistique).....	125
Tableau 52 : Pourcentage de sujets selon le niveau de PAS par âge et sexe parmi les sujets hypertendus non traités de l'enquête MONA LISA.....	142
Tableau 53 : Caractéristiques des individus hypertendus non traités par classe d'âge	142
Tableau 54 : Liste des stratégies thérapeutiques testées dans le modèle avec une instauration de traitement en monothérapie.....	143
Tableau 55 : Paramètres dont les valeurs sont issues de distributions statistiques	146
Tableau 56 : Résumé des risques cardiovasculaires de bases utilisés en prévention primaire et secondaire (risque à 1 an et 10 ans pour un individu de 65 ans)	152
Tableau 57: Méta-analyses retenues pour les données d'efficacité du modèle	153
Tableau 58 : Réduction du risque versus placebo (intervalle de confiance à 95%) par événement	153
Tableau 59 : Données de persistance et de reprise d'un traitement AHT à 1 an, 2 ans et 3 ans, par classe d'AHT initialement prescrite	154
Tableau 60: Coûts journalier de traitement avec les antihypertenseurs, par classe et combinaison de classes (année 2012)	156
Tableau 61: Coût de suivi des patients avec HTA, sans autre facteur de risque et en prévention primaire (coûts 2011, tous financeurs)	157
Tableau 62 : Coût des événements CCV en phases aiguë et chronique.	157
Tableau 63 : Remboursements moyens pour le diabète de type 2 sans insuline	158
Tableau 64: Prise en charge exploratoire des patients pour lesquels une HTA résistante est suspectée.....	158

Tableau 65 : Profil homme 65 ans 150 mmHg - Coût total moyen et durées de vie moyennes selon la stratégie de traitement (dans l'ordre croissant du coût total moyen)	160
Tableau 66 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	161
Tableau 67 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	162
Tableau 68 : Nombres d'événements et de décès cérébro et cardiovasculaires évités sur 10 ans pour 1000 simulations.....	163
Tableau 69 : Profil femme, 65 ans, 150 mmHg.....	163
Tableau 70 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	164
Tableau 71 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	164
Tableau 72 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen en fonction de la PAS initiale	165
Tableau 73 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen en fonction de l'âge (55 ans, 65 ans, 74 ans).....	167
Tableau 74 : Analyse de sensibilité – Coûts et efficacité du traitement AHT lorsque le patient reste en monothérapie et lorsqu'il est supposé persistant	168
Tableau 75 : Analyse exploratoire : Coûts moyens sur les 12 premiers mois de traitement (coûts totaux ; coûts de traitement AHT).....	174
Tableau 76 : Représentativité des médecins généralistes de l'observatoire Thalès-Cégédim	209
Tableau 77 : Représentativité des patients en termes d'âge (année 2010).....	210
Tableau 78 : Description de la population en fonction du nombre d'achat sur la période de suivi.....	216
Tableau 79 : Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux.....	217
Tableau 80 : Liste des diagnostics principaux retenus.....	220
Tableau 81 : Liste des GHM	223
Tableau 82 : Profil homme, 65 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	231
Tableau 83 : Profil femme, 65 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	232
Tableau 84 : Profil homme, 65 ans, 160 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	233
Tableau 85 : Profil homme, 65 ans, 180 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	234
Tableau 86 : Profil homme, 55 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	235
Tableau 87 : Profil homme, 74 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	236
Tableau 88 : Hypothèse de persistance parfaite – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	238
Tableau 89 : Réduction de l'impact du diabète – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	239
Tableau 90 : Augmentation du risque cérébro-cardiovasculaire – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	240
Tableau 91 : Réduction de l'écart de prix journalier moyen pondéré – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance	241
Tableau 92 : Introduction des bithérapies en première ligne. Coût totaux moyens par stratégie, percentiles et intervalles de confiance.....	242
Tableau 93 : Introduction des bithérapies en première ligne. Années de vie moyennes par stratégie, percentiles et intervalles de confiance.....	243

Synthèse de l'argumentaire

L'hypertension artérielle concernerait entre 12 et 14 millions d'adultes France entière avec une incidence annuelle estimée à environ 1,2 millions de nouveaux cas. Les dépenses associées aux traitements médicamenteux sont estimées à plus de 2 milliards pour les trois principaux régimes d'assurance maladie.

En 2012, 9 classes médicamenteuses possèdent une indication dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais seules 5 classes ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire : les diurétiques thiazidiques (DIUth), les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs calciques (ICa), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARAI).

Objectif et méthode

L'évaluation médico-économique permet de comparer ces 5 classes d'antihypertenseurs sur le critère d'efficacité, lequel est un critère synthétique qui tient compte de dimensions cliniques (efficacité, persistance) et économiques (coûts du traitement de l'hypertension et de prise en charge des événements cérébro et cardiovasculaires).

La méthode se fonde sur une revue exhaustive des données cliniques (efficacité, tolérance et persistance) et économiques (efficacité), ainsi que sur trois études ad-hoc dont l'objectif était d'obtenir des données françaises, en ciblant des patients en instauration de traitement, sur : les habitudes de prescriptions ; la persistance et l'observance au traitement ; l'efficacité des 5 classes évaluées. Trois groupes d'expertise ont été régulièrement consultés afin de garantir la rigueur et la validité du travail de synthèse et d'analyse des données.

Résultats

▪ Evaluation des 5 classes sur le critère d'efficacité

Les essais historiques comparant un traitement actif (principalement DIUth et BB) à un placebo exclusivement n'ont pas pu être répliqués avec les classes les plus récentes. Les derniers essais publiés, dont un grand nombre concernent les ARAII, ont été réalisés soit contre référence active, soit en addition d'un traitement actif à un traitement de base (essais dits « en add-on »). Ces essais protocolisent des stratégies thérapeutiques (essais en add-on ; adjonction d'un autre médicament en 2^{nde} ligne, etc.), ce qui limite la possibilité d'attribuer l'efficacité observée au seul traitement de 1^{ère} ligne. Par ailleurs, ces essais ont ciblé des patients à risque cardiovasculaire et peuvent inclure des patients sans hypertension. Au final, les essais publiés depuis la dernière recommandation HAS publiée en 2005 n'ont pas révolutionné les connaissances concernant le traitement par antihypertenseurs des patients à risque cardiovasculaire et n'ont apporté aucune information sur les patients à faible risque cardiovasculaire. La publication de nouvelles méta-analyses a cependant permis de disposer d'estimations d'effets plus précises.

Au terme de l'analyse des données d'efficacité, deux conclusions principales peuvent être avancées en termes de prévention cérébro-cardiovasculaire en morbi-mortalité dans une population non sélectionnée sur un profil de risque spécifique. Premièrement, l'efficacité des 5 classes évaluées est confirmée par rapport au placebo. Deuxièmement, aucune des 5 classes n'a démontré sa supériorité sur les autres traitements antihypertenseurs (toutes classes confondues), à l'exclusion d'un effet bénéfique légèrement supérieur des ICa et d'une moindre efficacité des bêtabloquants sur la prévention des AVC.

Des études sont disponibles dans certaines sous-populations de patients hypertendus. Elles identifient un intérêt pour certaines classes, mais toutes les classes n'ont pas fait l'objet de telles études. Les données disponibles identifient un bénéfice : des IEC chez les patients coronariens ; des bêtabloquants chez les patients après un IDM récent ; de l'ajout d'un diurétique thiazidique ou apparenté au traitement de base chez les patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT ; d'un traitement antihypertenseur comportant un ARAII ou un IEC chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou une néphropathie diabétique ; des diurétiques thiazidiques et apparentés chez les patients de plus de 80 ans.

Il convient enfin de souligner l'absence de données sur certaines populations, en particulier les patients jeunes (de moins de 55 ans) ou à risque cérébro-cardiovasculaire faible. De même, peu d'essais ont évalué l'efficacité des associations malgré le nombre croissant d'associations fixes mises sur le marché et la tendance à utiliser une association dès la 2^{ème} ligne de traitement, voire en 1^{ère} ligne. Aucun essai n'a été identifié en instauration de traitement. Il n'est à ce jour pas possible d'évaluer leur place dans la stratégie thérapeutique. Le seul élément établi est la nocivité et l'inefficacité de l'association ARAII+IEC.

▪ **Evaluation des 5 classes sur le critère de tolérance**

L'évaluation de la tolérance par l'analyse des essais expérimentaux ou non expérimentaux publiés souffre de limites majeures (biais de publication, non disponibilité des données). Par ailleurs, la qualité et la pertinence du recueil dans les essais est très variable, ce qui limite l'intérêt des méta-analyses.

De ce fait, la meilleure source disponible sur le critère de tolérance est le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Les 5 classes d'antihypertenseurs étudiées sont globalement bien tolérées. En effet, si les effets indésirables sont relativement fréquents, quelle que soit la classe étudiée, ils sont le plus souvent non sévères et réversibles à l'arrêt du traitement.

▪ **Evaluation des 5 classes sur le critère de persistance**

L'analyse du comportement des patients hypertendus quant à leur traitement se fonde principalement sur le critère de persistance, qui fait référence à l'action de continuer le traitement sur une certaine durée. L'observance est comparativement peu étudiée, elle fait référence au degré de conformité du comportement du patient avec la prescription (durée, dose, régularité).

Les conclusions des études publiées sont remarquablement homogènes, quelle que soit la méthode utilisée : d'une part, la persistance au traitement antihypertenseur est globalement faible ; d'autre part, la persistance dépend de la classe prescrite lors de l'instauration du traitement. Le risque d'arrêt de tout traitement antihypertenseur à 12 mois est significativement plus faible lorsque la classe prescrite en instauration est un ARAII.

L'étude rétrospective réalisée dans le cadre de cette évaluation sur un échantillon représentatif des bénéficiaires de l'assurance maladie - régime général (Échantillon généraliste des bénéficiaires) confirme ces deux conclusions. Sur l'ensemble d'une population de patients adultes nouvellement traités et avec au moins deux prescriptions sur la période de suivi de 12 mois, 35% n'ont plus aucun traitement à la fin de la période de suivi. La persistance au traitement antihypertenseur varie selon la classe prescrite lors de l'instauration : toutes choses égales par ailleurs, le risque d'arrêter de se traiter est significativement réduit de 13% avec les ARAII et de 11% avec les IEC par rapport aux diurétiques thiazidiques ou apparentés.

Ce résultat global cache des différences selon le profil de risque cardiovasculaire des patients. En effet, les comportements de non persistance s'observent davantage chez les patients en prévention primaire sans facteur de risque (diabète ou hyperlipidémie) : 40% n'ont plus aucun traitement à la fin de la période de suivi contre 28% et 26% pour les patients en prévention primaire avec facteur de risque et les patients en prévention secondaire. Par ailleurs, pour ces deux derniers groupes de patients, la différence observée entre les différentes classes n'est plus significative. Elle reste significative pour les patients en prévention primaire sans facteur de risque majeur : toutes choses égales par ailleurs, le risque d'arrêt du traitement chez ces patients est réduit de 19% si un ARAII ou un IEC sont prescrits lors de l'instauration par rapport à un diurétique thiazidique.

Les analyses rétrospectives réalisées permettent de mettre en évidence un certain nombre de déterminants de la persistance : l'avancée en âge, la présence d'un diabète, le nombre réduit de médicaments ou de prises par jour et la présence d'antécédents cardiovasculaires. Cependant ces analyses sont limitées par la nature administrative des bases de données mobilisées. L'interprétation des chiffres de la persistance, objectivement faibles, nécessiterait des études révélant la raison de l'arrêt du traitement. En effet, il n'est pas impossible qu'une partie de ces arrêts de traitement soient appropriés sur le plan clinique.

▪ Evaluation des 5 classes sur le critère d'efficience

Les deux principales études médico-économiques publiées, réalisées dans le contexte anglais et canadien, établissent l'efficience des diurétiques thiazidiques et apparentés ou des ICa en instauration de traitement. L'instauration d'un traitement par un bêtabloquant n'est jamais efficiente pour une hypertension non compliquée.

Ces études souffrent de nombreuses limites, ce qui a motivé la réalisation d'un modèle spécifique à partir de données françaises. Ce modèle de Markov permet une estimation des conséquences économiques et cliniques à long terme de la décision d'instaurer un traitement par monothérapie avec l'une des 5 classes étudiées chez un patient hypertendu sans complication, en remplaçant cette décision dans une stratégie thérapeutique et en tenant compte de la non persistance. L'efficience est estimée par le critère de bénéfice net moyen¹.

Sur l'ensemble des profils étudiés (âge compris entre 55 ans et 74 ans ; PAS initiale comprise entre 150 mmHg et 180 mmHg), l'instauration d'un traitement antihypertenseur est efficiente par rapport au placebo. L'efficience de la mise sous traitement n'a pas été évaluée par rapport aux stratégies non médicamenteuses.

Trois des classes étudiées (ICa, IEC, DIUth) entrent en instauration de traitement dans une des stratégies qui maximisent le bénéfice net moyen, quel que soit le profil étudié (DIUth / DIUth+IEC ou IEC / IEC+DIUth ; IEC / IEC+ICa ou ICa / ICa+IEC). L'identification de la stratégie à privilégier sur le critère d'efficience dépend de nombreux facteurs, dont en premier lieu la valeur d'un seuil lambda acceptable par la collectivité (coût supplémentaire auquel la collectivité consent pour améliorer l'efficacité de la prise en charge). Les autres facteurs identifiés sont : l'augmentation de la PAS, le niveau de risque cérébro-cardiovasculaire avant traitement, la persistance au traitement, l'âge. Le modèle français confirme le résultat de l'analyse du NICE qui recommande l'association d'un IEC et d'un ICa dans la stratégie médicamenteuse.

¹ Pour chaque stratégie est calculé le bénéfice net moyen, qui exprime la différence moyenne entre le bénéfice clinique apporté par la stratégie et le coût total associé. Pour que ce calcul soit possible, on est obligé d'exprimer bénéfice clinique et coûts dans une unité commune, en multipliant le nombre d'années de vie par une valeur monétaire lambda (λ) exprimée en € par année de vie gagnée. La stratégie efficiente est celle qui permet d'obtenir le bénéfice net maximum

En raison de l'incertitude qui pèse sur la valeur de certains paramètres du modèle, et de la faible différence qui distingue les différentes stratégies en termes de coût total et de survie, les 2 stratégies associant un ARAI à un DIUth permettent, dans certaines situations, de maximiser la proportion de patients avec un bénéfice net optimal, bien qu'elles ne maximisent jamais le bénéfice net moyen sur l'ensemble de la cohorte. Ces situations correspondent à certaines valeurs de λ , variables selon les profils. Une analyse de sensibilité a mis en évidence qu'une réduction de l'écart de prix entre les ARAI, prix journalier moyen pondéré le plus élevé en 2012, et les DIUth (prix le plus faible) rendrait la stratégie d'instauration de traitement avec un ARAI efficiente.

Le modèle montre enfin que les stratégies fondées sur un bêtabloquant en première ou seconde ligne ne sont jamais efficaces en l'absence de complications cardiovasculaires. Ce résultat est cohérent avec les recommandations étrangères sur la prise en charge de l'HTA non compliquée.

A titre exploratoire, le modèle a analysé l'impact de l'introduction des bithérapies en première ligne. Sous réserve que leur efficacité et leur tolérance soient confirmées en instauration de traitement, les bithérapies peuvent être une stratégie efficiente dans certaines situations. Des études sont nécessaires pour valider ce résultat sur le plan clinique et économique et pour identifier les sous-populations pour lesquelles l'instauration d'un traitement en bithérapie serait légitime.

Introduction

1 Définition

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire, cérébrovasculaire et rénal.

Elle se définit comme une élévation de la pression artérielle (PA), en référence à des seuils de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) établis par les experts internationaux². Les valeurs actuellement acceptées pour définir une HTA sont une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg mesurées au cabinet médical (135/85 par automesure ou 130/80 en MAPA sur 24h), et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois) (1).

L'HTA peut témoigner de la présence d'une maladie sous jacente³ (HTA secondaire) pour environ 10% des cas (1). Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, on parle d'HTA essentielle.

Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'HTA serait responsable de 18% des décès dans les pays riches en 2004 (2^{ème} FDR responsable de décès après le tabac) et de 45% des décès cardiovasculaires (2). Les décès cardiovasculaires représentaient 30% de l'ensemble des décès en France en 2008 (3).

2 Le poids de l'HTA en France

2.1 Sur le plan épidémiologique

Plusieurs études épidémiologiques de l'HTA en France ont été identifiées. Elles ont été réalisées en population générale ou en population spécifique (patient de cabinet de médecin généraliste ou population active). Elles permettent d'appréhender l'épidémiologie de l'HTA en France⁴ : prévalence et incidence ; couverture thérapeutique de la population hypertendue et contrôle de la pression artérielle dans la population hypertendue traitée.

2.1.1 Prévalence et incidence

► Prévalence et incidence en France métropolitaine

La prévalence de l'HTA en France métropolitaine est estimée entre 12 et 14 millions d'adultes. Les hommes sont plus touchés que les femmes et la prévalence augmente avec l'âge et avec de fortes variations entre les classes d'âge. Pour ces raisons, les données de prévalence sont présentées par classe d'âge et par sexe (tableau 1).

² L'analyse critique du seuil de pression artérielle permettant de définir l'hypertension artérielle n'entre pas dans le champ des objectifs du présent travail. C'est pourquoi, l'évaluation des classes d'antihypertenseurs est réalisée en admettant les seuils actuellement définis et reconnus par les experts internationaux.

³ Exemples : alcool ; HTA iatrogène (AINS, contraception oestro-progestative, corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, vasoconstricteurs nasaux, etc.) ; maladies rénales, insuffisance rénale ; sténose de l'artère rénale ; syndrome d'apnée du sommeil ; hyperaldostéronisme primaire ; phéochromocytome ; HTA toxique (régliste, ecstasy, amphétamines, cocaïne) ; coarctation de l'aorte (passée inaperçue dans l'enfance).

⁴ Les données épidémiologiques sur l'hypertension artérielle sont soumises à une incertitude importante liée à la variabilité de la PA, ce qui génère un taux d'erreur de diagnostic non négligeable. Par ailleurs, une fois posé, le diagnostic est rarement remis en cause.

L'estimation de la prévalence en population générale repose sur l'extrapolation de données issues de plusieurs études, dont les plus récentes sont l'ENNS (données 2006, France métropolitaine ; 18-74 ans) (4) et MONA LISA (données 2005-2007, 3 sites métropolitains ; 35-74 ans) (5). Dans ces deux études, l'HTA est définie par une PAS ≥ 140 mmHg ou une PAD ≥ 90 mmHg sur une mesure unique ou la nécessité d'une prise d'un médicament à action antihypertensive (Tableau 1).

L'ordre de grandeur donné par ces extrapolations est confirmé par d'autres sources mobilisant des méthodologies différentes. L'étude Flahs, réalisée en 2004⁵, estime le nombre d'hypertendus de plus 35 ans à 14,4 millions après ajustement sur les données INSEE et en prenant la valeur seuil de 135/85 mmHg pour définir une hypertension artérielle en automesure (www.comitehta.org). L'analyse des données 2010 de l'observatoire Thalès-Cégédim (CSD-Th@les 2010), réalisée à la demande de la HAS, estime la prévalence des patients avec un diagnostic d'hypertension dans la patientèle des médecins généralistes à 13,1 millions d'adultes France entière (cf. paragraphe 9.2.1 page 33 pour plus de détails sur cette étude).

Tableau 1 : Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA dans 2 études françaises								
	35-44 ans		45-54 ans		55-64 ans		65-74 ans	
	ENNS	MONA LISA	ENNS	MONA LISA	ENNS	MONA LISA	ENNS	MONA LISA
Hommes								
Prévalence (%)	19	24	43	46	62	63	70	80
HTA connue (%)	23	40	40	47	55	57	60	68
HTA connue traitée (%)	58	49	60	59	85	80	91	92
HTA traitée contrôlée (%)	ND	30	47	24	43	27	34	20
Femmes								
Prévalence (%)	13	9	31	32	44	50	65	71
HTA connue (%)	55	51	53	60	62	67	69	71
HTA connue traitée (%)	61	52	78	79	91	85	95	90
HTA traitée contrôlée (%)	ND	69	64	48	59	41	50	28

Source : BEH 49-50, décembre 2008 (4) ; Étude Mona LISA (5)

L'incidence de l'HTA est plus difficile à estimer par manque de données. L'analyse des données de l'observatoire Thalès-Cégédim estime l'incidence annuelle de l'HTA chez les médecins généralistes à 1,9 million en 2010 France entière (CSD-Th@les 2010). Ce chiffre surestime l'incidence puisqu'il inclut des patients nouvellement diagnostiqués par le médecin enquêté mais qui ont pu être diagnostiqués antérieurement par un autre médecin. Si on ne retient que les patients nouvellement diagnostiqués, sans traitement antihypertenseur dans l'année précédente alors qu'ils sont suivis régulièrement par le médecin généraliste qui a posé le diagnostic, l'incidence est estimée à 1,1 million de personnes (cf. paragraphe 9.2.1 page 33 pour plus de détails sur cette étude).

⁵ L'enquête FLAHS 2004 a mesuré la pression artérielle d'un échantillon de 795 personnes volontaires, par une méthode de mesure ambulatoire à domicile avec un appareil d'automesure électronique (trois mesures intentionnelles le matin et le soir, trois jours consécutifs).

► Prévalence dans les DOM

Les données issues des DOM se caractérisent par une prévalence globale supérieure à la métropole et par une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Sur la base des données démographiques au 1^{er} janvier 2009, la prévalence globale de l'HTA aux Antilles et à la Réunion serait de près de 280 000 adultes.

Une étude réalisée parallèlement aux Antilles-Guyane et en métropole sur des travailleurs salariés de plus de 18 ans, montre que la prévalence de l'HTA sur la base de deux visites est significativement plus élevée dans l'échantillon Antilles-Guyane (19,5% vs 16,2%, $p < 0,001$) (6). Cette différence se confirme après ajustement sur les différences d'âge, d'IMC, et de niveaux d'étude.

En Guadeloupe, la prévalence de l'HTA chez les 25-74 ans est de 33% chez les hommes et 37% chez les femmes sur la base d'une visite ; 22% chez les hommes et de 31% chez les femmes sur la base de deux visites (7). Sur la base des données démographiques au 1^{er} janvier 2009⁶, cela représente entre 63 600 et 83 000 individus entre 25 et 74 ans.

En Martinique, la prévalence de l'HTA sur la base d'une visite est de 22% chez les adultes de plus de 16 ans avec, de nouveau, une prédominance féminine (25%) et une augmentation en fonction de l'âge : 65% des martiniquais de 65 ans et plus sont hypertendus (8). Sur la base des données démographiques 2009, cela représente 70 200 personnes.

A la Réunion, la prévalence est difficile à estimer. Le constat d'une prévalence supérieure à la Réunion par rapport à la métropole est l'un des résultats de l'étude ESTEV, réalisée en médecine du travail, qui met en évidence une HTA 1,5 fois plus fréquente à La Réunion et de façon plus marquée chez les hommes que chez les femmes (9). Une étude de 1991 faisait état d'une prévalence de 22 % en population adulte (>18 ans), avec une prévalence de 25% chez les femmes et 19% chez les hommes (10). Dans l'enquête REDIA, réalisée en 1999 sur une population de personnes diabétiques âgées de 30 à 69 ans, la prévalence de l'hypertension était de 46% chez les hommes et de 44% chez les femmes. L'enquête RECONSAL réalisée en 2000 sur une population adulte (hors femmes enceintes et pathologie chronique) fait état d'un taux de prévalence de 15%. Sur la base des données démographiques 2009, et de l'enquête de 1991, cela représente 119 500 personnes.

2.1.2 Patients diagnostiqués et traités pour hypertension artérielle

Seule la moitié des patients hypertendus connaîtraient leur état. Les données sont concordantes entre les deux études ENNS et MONA LISA : 52% des hypertendus ont déclaré connaître leur HTA dans l'étude ENNS ; 54% chez les hommes et 65% chez les femmes dans l'étude MONA LISA.

Lorsque l'HTA est connue, plus des 3/4 des patients ont un traitement : 82% sont traitées selon l'ENNS ; 75% chez les hommes et 83% chez les femmes dans l'étude MONA LISA. Ces taux atteignent plus de 90% dans les classes d'âges supérieures.

Ces chiffres se retrouvent dans les enquêtes en population spécifique. Dans l'enquête IHPAF sur 30 000 salariés, 50% des hommes hypertendus et 73% des femmes hypertendues se savaient hypertendus (11). Parmi les hypertendus connaissant leur état, 74% des hommes et 87% des femmes avaient un traitement. Dans l'enquête PHARE, réalisée en 1999 à partir d'un échantillon représentatif de médecins généralistes, le pourcentage d'hypertendus non traités (traitement pharmacologique ou non) était de 33% (12).

⁶ Source INSEE. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=26&ref_id=poptc0214

2.1.3 Contrôle de l'hypertension artérielle traitée

Malgré un traitement, une proportion importante de patients présentent une HTA qui n'est pas normalisée.

Le contrôle de l'HTA (tableau 1), défini par une PAS<140mmHg et une PAD<90mmHg⁷, parmi les hypertendus traités est de :

- 49% dans l'étude ENNS (18-74 ans). Le contrôle de l'HTA est plus fréquent chez les femmes (58%) que chez les hommes (42%) ;
- 24% pour les hommes et 39% pour les femmes dans l'étude MONA LISA (35 ans-74 ans).

Dans les deux études on observe des taux de contrôle de la pression artérielle assez différents. Dans l'enquête PHARE en 1999, 31% des patients traités étaient normalisés.

2.2 Sur le plan économique

En 2006⁸, 16% des personnes relevant du régime général ont sollicité le remboursement d'un médicament de l'HTA au remboursement (13). L'extrapolation de ces données, tous régimes d'assurance maladie confondus, a permis d'estimer à 10,5 millions le nombre de patients traités par médicaments de l'HTA en 2006⁹, soit un accroissement de 22,4% sur la période 2000-2006¹⁰.

Le montant remboursé annuel moyen pour la prise en charge médicamenteuse du risque cardiovasculaire (RCV) global a augmenté de 38% entre 2000 et 2006. Cela représente un montant total pour l'Assurance maladie, tous régimes confondus, de 4,4 milliards d'euros en 2006.

Les médicaments de l'HTA représentaient 52% de ce coût total, soit 2,3 milliards d'euros (1,6 milliards d'euros en 2000, +44%). Le remboursement moyen annuel par patient pour les médicaments de l'HTA a été estimé à 218 € en 2006.

Ces données sont cohérentes avec une estimation plus ancienne du coût de traitement de l'HTA (Données Panel Thalès) (14). En 2000, le coût annuel moyen de prise en charge de l'HTA et des facteurs de risque associés (consultations, traitement, examens complémentaires) était estimé à 600€ par patient, dont 75% pour les traitements (447€ dont 258€ pour les traitements médicamenteux de l'HTA), 22% pour les consultations et 3% pour les examens complémentaires. Cette étude montre que le déterminant principal de la variation du coût de prise en charge est davantage le niveau de RCV que le niveau de pression artérielle.

⁷ Comme la définition de l'hypertension artérielle, la notion de contrôle repose sur des seuils définis de manière relativement consensuelle mais néanmoins arbitraire. Le fait de ne pas atteindre la valeur cible ne signifie pas que le patient ne tire pas un bénéfice du traitement. Par ailleurs, le nombre et le type de mesures nécessaires pour évaluer le contrôle de l'HTA sont moins bien précisés que le nombre de mesures nécessaires pour diagnostiquer l'HTA.

⁸ L'ensemble des éléments présentés dans ce paragraphe sont extraits d'une analyse des données de la CNAMTS pour l'année 2006. Étude réalisée à partir de l'échantillon permanent des assurés sociaux (EPAS), constitué depuis 1983 par la CNAMTS et qui permet de suivre la consommation de soins de plus de soixante-dix mille assurés sociaux. Les personnes incluses sont celles ayant bénéficié du remboursement, à au moins deux reprises au cours de l'année calendaire, d'un médicament appartenant à l'une des classes ATC suivantes : C02 (antihypertenseurs) ; C03 (Diurétiques) ; C07 (Bêtabloquants) ; C08 (inhibiteurs calciques) ; C09 (médicaments agissant sur le système rénine angiotensine) et dont l'autorisation de mise sur le marché mentionne explicitement une indication dans le traitement de l'HTA.

⁹ Il faut rappeler que le lien entre consommation d'un traitement antihypertenseur et épidémiologie de l'HTA n'est pas direct puisqu'un pourcentage de ces médicaments ont d'autres effets qui justifient leur prescription pour d'autres raisons : cardiomyopathies ischémiques, infarctus aigu du myocarde, décompensation cardiaque, troubles du rythme.

¹⁰ Le taux de croissance annuel moyen est de +3,4%, dont 0,9 point lié au vieillissement.

3 Les traitements médicamenteux de l'hypertension

En 2011, 9 classes de médicaments antihypertenseurs sont actuellement disponibles sur le marché français. Le marché des antihypertenseurs est constitué de 519 spécialités : 78 monothérapies princeps pour 288 génériques associés et 153 associations fixes d'antihypertenseurs (151 bithérapies et 2 trithérapies).

Les Diurétiques (DIUr) diminuent la pression artérielle via une action sur l'élimination d'une partie du sodium sérique. Plusieurs diurétiques sont disponibles.

- Les diurétiques thiazidiques et apparentés (DIUth)¹¹ agissent en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Ils augmentent l'excrétion urinaire des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse. Ils ont un effet artériel direct en améliorant la compliance artérielle et en diminuant les résistances périphériques totales et artériolaires.
- Les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et augmentent le flux sanguin rénal.
- Les diurétiques épargneurs de potassium, dont les anti-aldostérones, possèdent également une activité natriurétique, diurétique et antihypertensive modérée,

Les bêtabloquants (BB) diminuent la pression artérielle par une diminution de la sécrétion de rénine ainsi que par des mécanismes incomplètement connus à ce jour. Deux grandes familles sont disponibles.

- Les BB cardiosélectifs, qui possèdent une activité bêtabloquante bêta-1 sélective, limitant les effets liés au blocage des récepteurs bêta-2.
- Les BB non sélectifs, qui bloquent également les récepteurs bêta-2, exposant plus que les précédents aux effets indésirables de type bronchostriction.

Les médicaments de ces deux classes peuvent posséder ou non une activité bêta-agoniste partielle ou activité sympathomimétique intrinsèque, limitant l'effet bradycardisant surtout au repos.

Les inhibiteurs calciques (ICa) réduisent la pression artérielle par un effet vasodilatateur en limitant la pénétration intracellulaire du calcium, au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules myocardiques. Deux types d'IC sont disponibles :

- les dihydropyridines (DHP), qui possèdent un effet vasodilatateur puissant, abaissant la pression artérielle sans effet inotrope négatif aux doses recommandées et sans effet bradycardisant ;
- les non DHP, qui réduisent le tonus du muscle lisse artériel avec un effet bradycardisant, un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et des effets inotropes négatifs.

Les inhibiteurs du système rénine angiotensine réduisent la pression artérielle en agissant sur certaines enzymes intervenant au niveau du système rénine angiotensine (SRA). Trois inhibiteurs du SRA sont disponibles sur le marché en France.

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) inhibent l'enzyme de conversion (Kininase II) permettant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II (vasoconstrictrice).

¹¹ Les sous-classes des diurétiques thiazidiques et apparentés sont : l'hydrochlorothiazide, la chlortalidone, la ciclétanine et l'indapamide.

- Les antagonistes de l'angiotensine II (ARAI ou sartans) inhibent les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II, en exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs de l'angiotensine II.
- L'inhibiteur de la rénine possède une action inhibitrice directe et sélective de la rénine qui diminue l'activité rénine plasmatique en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II.

Ces trois classes de médicaments agissent en limitant les effets de l'angiotensine II qui a des propriétés vasoconstrictrices ce qui entraîne notamment, une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal.

Les alpha-bloquants agissent par l'intermédiaire du blocage des récepteurs alpha-1 adrénergiques périphériques et, peut-être, par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique.

Les antihypertenseurs d'action centrale, agonistes partiels des récepteurs alpha2-adrénergiques centraux ou des récepteurs à l'imidazoline, agissent sur le contrôle de la PA en abaissant le tonus sympathique.

Les vasodilatateurs périphériques agissent sur le PA en réduisant les résistances totales périphériques.

A l'heure actuelle, si toutes les classes de médicaments précitées ont démontré leur efficacité en termes de réduction de la PA, seules 5 classes ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire : les diurétiques thiazidiques et apparentés (DIUth), les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs calciques (ICa), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARAI).

Tous les médicaments disponibles dans les 9 classes possèdent une indication dans le traitement de l'hypertension artérielle. En revanche, seuls les médicaments appartenant aux diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, IEC et ARAI possèdent, pour certains d'entre eux, des indications dans la prise en charge de pathologies cardiovasculaires (prévention primaire et/ou secondaire).

4 Problématique

La population d'hypertendus est quantitativement importante (environ 14 millions d'individus France entière) et les dépenses associées aux traitements antihypertenseurs sont élevées (plus de 2 milliards d'euros par an). Parallèlement, les données disponibles sur la proportion de patients sous traitement qui ne parviennent pas à normaliser leur pression artérielle sont inquiétantes.

Depuis 2005, date de parution de la dernière recommandation HAS sur la prise en charge de l'hypertension artérielle, de nouvelles données cliniques ont été publiées, ainsi que de nouvelles recommandations étrangères distinguant la place des classes médicamenteuses dans la stratégie d'instauration de traitement. Outre les données cliniques d'efficacité et de tolérance, elles reposent sur des évaluations intégrant la dimension économique d'efficience.

Ces différents éléments interrogent sur le choix thérapeutique le plus efficient lorsqu'une instauration de traitement médicamenteux est nécessaire.

Bien qu'imparfaites, les données d'incidence permettent d'estimer que l'instauration d'un traitement antihypertenseur concernerait plus d'un million d'adultes en France métropolitaine par an et 1,2 million France entière.

Objectif et méthode

5 Objectif

5.1 Saisine

Par courrier en date du 7 avril 2008, le ministère de la santé a demandé à la Haute Autorité de Santé (HAS), dans le cadre de sa mission d'évaluation médico-économique « d'examiner les stratégies thérapeutiques les plus efficaces... » et de revoir « les recommandations médicamenteuses sur les classes d'antihypertenseurs... » à commencer par « l'intérêt relatif des IEC et des sartans dans la prise en charge de l'HTA ».

La HAS a publié en 2008 une fiche de Bon Usage du Médicament, relative aux « inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée » dans laquelle elle conclut que les IEC et les ARAI ont une efficacité similaire dans l'HTA, avec des effets indésirables comparables, en dehors d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC mais cédant à l'arrêt du traitement. Les ARAI étant plus coûteux que la plupart des IEC, la HAS recommande de prescrire un IEC en première intention et de réserver les ARAI aux patients ayant une toux sous IEC.

En 2009, la HAS initie un travail d'évaluation médico-économique visant à comparer les classes médicamenteuses de l'hypertension artérielle (HTA) essentielle dans le cadre de la prévention cardiovasculaire, en s'axant préférentiellement sur les classes ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité.

5.2 Objectif de l'évaluation

Ce travail est une évaluation médico-économique des principales classes d'antihypertenseurs dans la prise en charge de l'HTA essentielle au moment de l'instauration de traitement. L'évaluation vise à comparer les différentes classes à un moment spécifique de la prise en charge (l'instauration du traitement médicamenteux) en tenant compte des dimensions cliniques et économiques.

L'objectif principal est l'évaluation de l'efficacité des différentes classes ayant démontré leur efficacité en morbi-mortalité dans l'hypertension. L'efficacité est un critère qui permet de mettre en relation l'efficacité de l'intervention de santé évaluée (ici les classes d'antihypertenseurs) avec le coût de la prise en charge.

Il s'agit d'un travail préliminaire à la révision des recommandations établies en 2005 par la HAS et suspendues en septembre 2011. Cette décision de suspendre les recommandations a été motivée par leurs conditions d'élaboration qui ne correspondent plus aux critères actuels de gestion des liens d'intérêts. Elle ne constitue donc pas un jugement sur la qualité ou la validité des recommandations.

6 Méthode

La méthode d'évaluation repose uniquement sur l'analyse des données disponibles. L'avis d'experts ne peut pas se substituer à l'absence de données pour documenter une question. Dans ce cas, l'absence de données est signalée.

Méthodologiquement, l'évaluation médico-économique suit les principes de la HAS décrits dans le document « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » (www.has-sante.fr).

La coordination de l'ensemble du travail ainsi que la rédaction de l'argumentaire présentant l'ensemble des données sont assurées par les chefs de projet de la HAS. Les services impliqués dans la présente évaluation sont le Service de l'évaluation économique et de la santé publique (SEESP) et le Service de l'évaluation du médicament (SEM).

6.1 Champ de l'évaluation

6.1.1 Définition de l'hypertension artérielle

La définition de l'hypertension artérielle reprise dans cette évaluation est celle proposée dans les recommandations de la HAS de 2005. L'HTA est définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg, mesurées au cabinet médical (135/85 par automesure ou 130/80 en MAPA sur 24h), et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois)¹².

Seule l'HTA essentielle sera abordée dans ce travail.

6.1.2 Population étudiée

La population d'analyse souffre d'une hypertension artérielle essentielle, nouvellement diagnostiquée, nécessitant l'instauration d'un traitement médicamenteux antihypertenseur¹³.

Selon les données Thalès, les patients avec un nouveau diagnostic d'HTA posé par un médecin généraliste et en primo prescription en 2009 représentent environ 8% de la population des hypertendus traités en médecine générale. La prévalence de l'hypertension est estimée à 14 millions d'adultes en France métropolitaine et 253 000 dans les DOM. L'hypertension essentielle représente 90% des hypertendus.

Sur la base de ces chiffres, la population concernée par cette évaluation est d'au moins 1 million de personnes adultes par an en métropole et 18 000 personnes dans les DOM (ce dernier chiffre étant très approximatif et vraisemblablement sous-estimé).

Plusieurs sous-populations sont exclues de l'évaluation car elles relèvent d'une approche thérapeutique spécifique : les enfants, les patients avec une HTA secondaire, les patients avec une HTA résistante, les femmes enceintes, les patients dialysés ou avec transplantation rénale. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique constituent *a priori* une population à part, mais sont représentés dans la plupart des essais d'antihypertenseurs, surtout les plus récents. Les essais dans lesquels le critère d'inclusion principal est l'insuffisance cardiaque chronique n'ont pas été considérés, mais sont inclus dans des méta-analyses prises en compte dans le rapport.

¹² Cf. note 2 page 15.

¹³ L'évaluation ayant été centrée sur cette population d'analyse, les conclusions ne sont pas applicables à d'autres populations, même si les essais et méta-analyses ayant servi à estimer l'efficacité des traitements antihypertenseurs concerne une population plus large.

6.1.3 Classes médicamenteuses étudiées

L'évaluation porte sur les 5 principales classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité à savoir les diurétiques thiazidiques et apparentés (DUIth), les inhibiteurs calciques (ICa), les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARAII)¹⁴.

En février 2011, ces cinq classes regroupent la quasi-totalité des spécialités antihypertensives sur le marché avec 496 spécialités, dont 69 monothérapies princeps pour 274 génériques associés et 153 associations fixes d'antihypertenseurs (151 bithérapies et 2 trithérapies).

6.2 Définition des critères d'évaluation

L'argumentaire documentera les dimensions cliniques (efficacité, tolérance, observance et persistance) et économiques des classes médicamenteuses étudiées.

- L'efficacité sera évaluée sur des critères de morbi-mortalité dans la mesure où l'objectif d'un traitement antihypertenseur est de réduire le risque cardiovasculaire. En accord avec les principes méthodologiques de l'évaluation médico-économique retenus par la HAS, le critère principal d'efficacité est la mortalité toutes causes. Les critères spécifiques, tels que la survenue d'événements cérébro et cardiovasculaires, seront analysés secondairement. Le critère intermédiaire de réduction de la pression artérielle n'a pas été retenu comme critère d'évaluation de l'efficacité des traitements antihypertenseurs.
- La tolérance sera évaluée sur un critère d'incidence d'événements indésirables, en distinguant les événements graves.
- Les critères d'observance et de persistance traduisent le comportement des patients en termes de respect des traitements prescrits. L'évaluation distinguera le critère d'observance, qui traduit la capacité du patient à respecter toutes les conditions de la prescription (dose, nombre de prises, timing, etc.), et le critère de persistance, qui traduit la capacité du patient à suivre son traitement sur une période définie.
- Le critère d'efficience permet de comparer des actions ou produits de santé en rapportant la différence d'effet de santé mesurée entre deux options à la différence de coûts.

6.3 Recherche documentaire

Une recherche documentaire est systématiquement effectuée par interrogation des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques. Elle vise à identifier les recommandations pour la pratique clinique et les travaux d'évaluation cliniques et économiques publiés au niveau national et international (études expérimentales ou observationnelles, revues systématiques, méta-analyses et modélisations). Tous les sites Internet pertinents (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés.

¹⁴ L'analyse est réalisée en termes de classes médicamenteuses, bien que tous les représentants de chacune des cinq classes étudiées ne disposent pas de données en morbi-mortalité.

Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique.

Les langues retenues sont le français et l'anglais.

6.4 Méthodes d'évaluation

Une analyse critique de la littérature a été réalisée sur la totalité des critères retenus : efficacité clinique, tolérance, observance et persistance, efficience. La sélection, l'analyse et la synthèse de la littérature médicale et économique pertinente sont réalisées selon les standards de rigueur et de transparence en vigueur. Pour le critère d'efficacité, ce travail a été réalisé par un chargé de projet externe à la HAS, sous le contrôle des chefs de projet de la HAS. Les autres critères ont été traités par les chefs de projet HAS.

Trois travaux originaux ont été réalisés, ou commandités, par la HAS dans le cadre de cette évaluation pour produire des données françaises.

Le premier travail est une analyse des données issues de l'observatoire Thalès-Cégédim, réalisée par la société Thalès-Cégédim. L'objectif est d'améliorer la connaissance de la prévalence et de l'incidence de l'HTA dans les cabinets de médecine générale, et de décrire les classes les plus prescrites lors de l'instauration du traitement antihypertenseur par un médecin généraliste. Les données et la méthode utilisées sont détaillées dans le paragraphe 9.1 page 32.

Le deuxième travail est une analyse des données administratives de remboursement à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires du régime général (EGB) réalisée par la HAS. L'objectif est de décrire la persistance des patients recevant pour la première fois un traitement antihypertenseur, en fonction de la classe prescrite lors de l'instauration du traitement. Les données et la méthode utilisées sont détaillées dans le paragraphe 24.2 page 108.

Le troisième travail est une modélisation économique réalisée par la société IMS-Health, en collaboration avec la HAS. L'objectif est de construire un modèle médico-économique, évolutif dans le temps, permettant de comparer différentes stratégies de prescription en instauration de traitement sur le critère d'efficience. Les données et la méthode utilisées sont détaillées paragraphe 32.2 page 141.

6.5 Consultation de groupes de travail et de lecture

Ce travail d'évaluation a bénéficié du soutien scientifique et technique de trois groupes d'experts, intervenants à des moments divers de son élaboration.

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS spécifiquement sur le thème de l'évaluation (cf. composition annexe B page 206). Son rôle consiste dans un premier temps à vérifier, discuter et compléter, les éléments scientifiques présentés dans l'argumentaire. Il propose dans un second temps une conclusion sur la base des données rassemblées. Le groupe de travail spécifique à l'évaluation des antihypertenseurs a été réuni 5 fois : le 8 juillet 2010, le 3 décembre 2010, le 21 mai 2011, le 9 septembre 2011 et le 13 juillet 2012.

Un groupe de travail constitué des économistes de la santé de la CEESP est consulté autant que de besoin sur les aspects techniques de l'évaluation de l'efficacité (cf. composition annexe B page 206). Son rôle est d'apporter un soutien méthodologique et de valider la méthode mobilisée sur ce critère. Dans le cadre de cette évaluation, le groupe des économistes de la CEESP a été consulté à trois reprises : le 15 décembre 2010, le 23 février 2012 et le 11 avril 2012.

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail (cf. composition annexe B page 207). Il donne un avis sur les principaux éléments issus de l'argumentaire et sur la conclusion du groupe de travail par voie de questionnaire.

Les commentaires du groupe de lecture sont analysés et présentés au groupe de travail, au cours d'une réunion ou par une information écrite. Le groupe de travail peut décider de modifier sa conclusion au regard des commentaires du groupe de lecture.

6.6 Rédaction d'un avis par les Commissions et le Collège de la HAS

La version finale de l'argumentaire et la conclusion du groupe de travail sont discutés par la commission de l'Évaluation économique et de la Santé publique (CEESP). La commission de la Transparence (CT) est informée des conclusions de l'évaluation.

Les différents critères et arguments sont mis en perspective par le Collège de la HAS qui émet un avis, sur proposition de la commission de l'Évaluation économique et de la Santé publique (CEESP).

7 Gestion des conflits d'intérêt

Les déclarations publiques d'intérêt des membres du groupe de travail et du chargé de projet ont été communiquées à la HAS avant le démarrage des travaux en 2010. Puis, avant chaque groupe de travail, il a été demandé aux membres de confirmer que leur déclaration d'intérêt était à jour. Enfin, en 2012, avant la dernière réunion du groupe de travail, une nouvelle déclaration d'intérêt a été remplie par l'ensemble des membres.

Les déclarations publiques d'intérêt sont consultables en ligne sur le site Internet de la HAS.

Les déclarations publiques d'intérêts ont été analysées au regard de la grille d'analyse des intérêts déclarés figurant dans le Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits de mars 2010¹⁵.

La constitution d'un groupe de travail exempt de tout conflit d'intérêt s'est révélée très difficile compte tenu du nombre de laboratoires concernés par cette évaluation relative aux médicaments anti-hypertenseurs. En effet, en 2009, 80 monothérapies et 35 associations fixes d'antihypertenseurs étaient disponibles sur le marché pour presque autant de laboratoires exploitants. En 2011, 78 monothérapies pour 288 génériques ont été répertoriées et 153 associations fixes, pour 81 laboratoires exploitants.

¹⁵ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

L'analyse des déclarations d'intérêts communiquées par les experts en 2010, avait permis d'identifier des conflits pouvant être considérés comme majeurs chez trois experts ; il s'agissait de participation à des congrès en tant qu'intervenant pour différents laboratoires exploitant des médicaments antihypertenseurs. L'actualisation des déclarations en 2012 a mis en évidence qu'un de ces trois experts avait contracté deux nouveaux liens d'intérêt : la participation à une étude concernant une trithérapie dans l'HTA en tant qu'investigateur et l'emploi d'un membre de sa famille pour une durée déterminée par l'un des laboratoires concernés.

Malgré ces liens d'intérêts, les bureaux des commissions concernées par cette évaluation ont arbitré en faveur de l'inclusion de ces experts dans le groupe de travail pour les raisons suivantes :

- Une connaissance de la pathologie et une expérience dans la prise en charge des patients concernés par l'évaluation étaient indispensables afin d'éclairer l'analyse des données de la littérature.
- Le contexte spécifique précisé ci-dessus à savoir, la taille du marché et le nombre de laboratoires concernés.

Par ailleurs, le lien familial déclaré au cours de l'évaluation n'a pas conduit à modifier la composition du groupe de travail dans un souci de continuité des échanges et de diversité des points de vue exprimés.

Pour rappel, l'avis de la HAS repose sur une analyse par les commissions concernées de l'ensemble des données disponibles, qui peuvent ou non suivre les conclusions du groupe de travail.

La distinction faite entre la conclusion du groupe de travail et l'avis de la HAS, ainsi que la transparence totale concernant les conflits d'intérêt potentiels des membres du groupe de travail, mais également des membres des commissions, permet de conjuguer le besoin d'expertise et l'existence de conflit d'intérêt.

Les liens d'intérêts des experts du groupe de travail sont synthétisés dans le tableau présenté en annexe J page 244.

La place des différentes classes d'antihypertenseurs en instauration de traitement dans l'HTA essentielle

L'HTA n'est qu'un des FDR cardiovasculaires. La prise en charge globale du patient hypertendu repose sur le contrôle de la pression artérielle et la gestion des FDR-CV associés, avec en particulier la mise en place de stratégies non-pharmacologiques (ex : mesures hygiéno-diététiques) chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel. Si nécessaire, un traitement médicamenteux est intégré dans cette prise en charge globale.

Compte tenu de l'objectif spécifique de l'évaluation, l'analyse des recommandations de pratique clinique qui est présentée ci-dessous ne porte que sur la place des traitements médicamenteux dans la prise en charge des patients atteints d'hypertension. Elle sera complétée par une analyse de données de prescription pour décrire la place des différentes classes dans la pratique courante des médecins généralistes.

8 Les recommandations françaises et étrangères

8.1 Recommandation française (2005)

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire pour prendre en charge une HTA essentielle non compliquée, la HAS recommandait en 2005 de prescrire en première intention l'une des cinq classes d'antihypertenseurs qui avaient démontré leur efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire (1) : les diurétiques thiazidiques et apparentés (DIUth), les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs calciques (ICa), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARAI).

Les autres classes n'avaient pas démontré de bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire (alpha-bloquants ; antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs périphériques) et les inhibiteurs de la rénine n'avaient pas encore d'AMM et n'ont donc pas été intégrés à cette recommandation.

S'il n'y avait pas, en 2005, de donnée permettant de privilégier systématiquement une classe d'antihypertenseur en primo-prescription sur des arguments cliniques, certaines classes étaient à privilégier dans des situations cliniques particulières, en présence de comorbidités contre-indiquant certains antihypertenseurs et en fonction de la tolérance des différentes molécules (Tableau 2). La HAS recommandait également de prendre en compte les coûts relatifs des traitements et de leur surveillance (en particulier, faible coût journalier des diurétiques thiazidiques et apparentés).

Il était recommandé de débiter le traitement par une monothérapie. Une association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles, ayant l'AMM en première intention pour l'indication HTA, pouvait également être proposée.

Tableau 2 : Choix du traitement antihypertenseur en primo-prescription en cas de situations particulières dans la recommandation HAS (2005) (1)

Indications spécifiques	Classes thérapeutiques préférentielles en monothérapie
Sujet âgé, HTA systolique	Diurétique thiazidique ICa dihydropyridine de longue durée d'action
Néphropathie diabétique (type 1) à partir du stade de microalbuminurie	IEC ou ARAII Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie diabétique (type 2) à partir du stade de microalbuminurie	ARAII ou IEC Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie non diabétique	IEC ou ARAII Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Cardiopathie post IDM	IEC Bêtabloquant
Maladie coronarienne	Bêtabloquant ICa dihydropyridine de longue durée d'action
Insuffisance cardiaque systolique	Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse IEC (1 ^{ère} intention) ou ARAII (en cas d'intolérance IEC) Bêtabloquant Antialdostérone (aux stades III et IV de la NYHA)
Hypertrophie ventriculaire gauche	ARAII Diurétique thiazidique
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	Diurétique thiazidique Diurétique thiazidique et IEC

Source : HAS 2005

8.2 Recommandations post 2005

La recherche documentaire a permis d'identifier 36 recommandations parues après 2005 : 13 recommandations sur l'hypertension (France, Allemagne, Australie, Canada, Suède, Suisse, UK, USA, Europe) et 23 recommandations sur la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire : prévention cardiovasculaire [5], AVC [8], diabète [1], IDM [3], maladies coronaires [4], insuffisance cardiaque [2].

L'ensemble de ces recommandations rappellent que la prise en charge du patient hypertendu s'inscrit dans une approche globale impliquant systématiquement des conseils hygiéno-diététiques associés, si nécessaire, à un traitement antihypertenseur défini selon le niveau de PA et le RCV des patients. Toutes les recommandations se positionnent par classes thérapeutiques.

Deux problématiques émergent dans ces recommandations récentes : la hiérarchisation des classes d'antihypertenseur en instauration de traitement dans l'HTA non compliquée et la place de la bithérapie dans la stratégie thérapeutique en instauration de traitement.

8.2.1 Choix des antihypertenseurs en primo-prescription en l'absence d'une indication spécifique

En l'absence d'une comorbidité ou d'un FDR associé orientant sur la prescription d'une classe spécifique, plusieurs recommandations analysant de manière concomitante les critères clinique et économique établissent une hiérarchisation parmi les cinq classes principales en instauration de traitement.

Les bêtabloquants ne sont plus recommandés en première intention en l'absence d'une situation spécifique.

En 2006 le NICE recommandait de privilégier les ICa ou les diurétiques thiazidiques et apparentés, sauf pour les patients de moins de 55 ans pour lesquels les médicaments du système rénine-angiotensine sont préférables (IEC ou ARAII si non tolérance) (15). Cette hiérarchisation a été reprise dans les recommandations écossaises (16).

D'autres organismes adoptent des recommandations privilégiant l'utilisation des diurétiques thiazidiques en instauration de traitement en dehors d'indications spécifiques : au Canada (17,18), aux États-Unis (19) et en Allemagne (20). Plusieurs recommandations antérieures à 2005 privilégient la prescription des diurétiques en primo-prescription (21-23).

En 2011, le NICE a actualisé sa recommandation (24). Il adopte de nouvelles positions sur le traitement à privilégier en instauration de traitement chez les patients âgés de 55 ans et plus, ou chez les patients d'origine caribéenne ou africaine, est celle des inhibiteurs calciques. Un diurétique thiazidique ne sera privilégié qu'en second recours, en cas d'intolérance aux ICa, d'œdèmes, ou de risque d'insuffisance cardiaque. Cette nouvelle position s'explique par la mise en cohérence du traitement à privilégier en première ligne avec la recommandation en seconde ligne d'une bithérapie comportant un ICa.

Les recommandations qui n'étudient pas le critère économique ne distinguent pas les classes thérapeutiques en dehors des indications spécifiques : l'ESC et l'ESH européennes (25) et le CHEP (26-28), recommandent les cinq principales classes d'antihypertenseurs ; le NHFA australien exclut cependant les bêtabloquants (29) ; la Société suisse d'hypertension (30) recommande les ARAII, les IEC et les ICa.

8.2.2 Choix des antihypertenseurs en instauration de traitement en présence d'une indication spécifique

Les situations spécifiques qui sont analysées dans les recommandations étrangères comme pouvant modifier le traitement standard de l'HTA sont :

- en prévention primaire : le diabète, l'atteinte rénale diabétique ou non diabétique, l'âge des patients¹⁶, la grossesse et l'origine africaine ou caribéenne des patients ;
- en prévention secondaire : le post-IDM, l'insuffisance cardiaque avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche, le haut risque cardiovasculaire, le post-AVC, l'insuffisance coronaire, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

8.2.3 Choix entre monothérapie ou bithérapie fixe en première intention

La recommandation HAS 2005 recommande de débiter par une monothérapie. Une association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles, ayant l'AMM en première intention pour l'indication HTA, peut également être proposée.

Dans les recommandations étrangères, la monothérapie reste majoritairement recommandée en instauration de traitement. Plusieurs recommandations sont cependant en faveur d'une bithérapie dans le cas d'une HTA de grade 2 et 3 ou d'un patient présentant un RCV élevé ou très élevé (18,25,32,33).

¹⁶ Deux classes d'âge ont fait l'objet d'une attention particulière : les moins de 55 ans et les patients âgés ou très âgés (plus de 80 ans). Pour les moins de 55 ans, le NICE recommande d'instaurer le traitement avec un IEC ou un ARAII à faible coût (24). Pour les patients âgés, une recommandation leur est spécifiquement consacrée (31). En l'absence de comorbidités, le choix du traitement dépend du niveau initial de PA : dans l'hypertension de grade 1, il est recommandé de prescrire l'une des 4 classes DIU, ICa, IEC, ARAII en monothérapie ou association ; dans l'hypertension de grades 2 et 3, le choix d'une association doit être considéré en instauration de traitement.

9 La place des différentes classes médicamenteuses dans les pratiques de prescription

L'objectif principal de cette étude est de décrire les pratiques actuelles en instauration de traitement des médecins généralistes lors d'un premier diagnostic d'hypertension. Elle permettra également d'apporter des éléments de description sur la population des patients adultes nouvellement diagnostiqués pour une HTA et nécessitant l'instauration de médicament antihypertenseur.

9.1 Méthode

Il s'agit d'une étude réalisée sur données de panel. L'extraction des données et leur analyse a été réalisée par la société Thalès-Cégédim.

9.1.1 Les données

Les données sont issues de l'observatoire Thalès-Cegedim pour l'année 2010.

L'observatoire est composé de médecins volontaires et informatisés qui constituent un échantillon national représentatif des médecins ayant une activité libérale de ville ou mixte ville-hôpital (1200 médecins généralistes ; 800 spécialistes libéraux).

Le recueil des données se fait en temps réel lors de la consultation chez le médecin à travers son logiciel de gestion quotidienne d'activité. Ces données sont télétransmises en continu via le réseau informatique. Elles consistent en un extrait anonyme et codé des dossiers médicaux des patients venus en consultation. Cela permet de recueillir et d'analyser longitudinalement une cohorte de 2,6 millions de patients.

La représentativité des médecins de l'observatoire en termes d'âge, de sexe, de secteur d'activité et de région, permet de procéder à des extrapolations France entière (Annexe C page 209).

9.1.2 La population étudiée

L'échantillon de base est constitué par l'ensemble des patients hypertendus inclus dans la base « médecins généralistes ». Un patient est défini comme hypertendu s'il a reçu au moins un diagnostic d'hypertension chez un médecin généraliste appartenant à l'observatoire.

L'échantillon étudié est composé des patients adultes hypertendus avec un premier diagnostic d'HTA et nécessitant une instauration de traitement. Ces patients sont identifiés comme « incidents » dans la suite du document. Afin de minimiser l'effet de nomadisme, sont exclus de l'analyse les patients pour lesquels le diagnostic a été posé lors d'une première consultation chez le médecin généraliste participant à l'observatoire.

Les critères d'inclusion sont :

- âge > 18 ans ;
- premier diagnostic d'hypertension en 2010 ;
- être traité au moins une fois sur 2010 avec un médicament antihypertenseur (cf. tableau ci-dessous).

Les critères d'exclusion sont :

- diagnostic posé au cours d'une première consultation chez le médecin généraliste de l'observatoire ;
- antécédent de traitement dans l'année précédent le diagnostic.

9.1.3 Les prescriptions étudiées

Les traitements médicamenteux analysés sont les antihypertenseurs (classes ATC = C02/C03/C07/C08/C09) tels que définis ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Liste des traitements médicamenteux retenus dans l'analyse

	Monothérapie Bithérapie fixe	Produits
Molécule seule	ARAII seuls	Tous les ARAII seuls
	IEC	Tous les IEC seuls
	ICA	Tous les ICA seuls*, y compris CADUET
	Bétabloquants	Tous les Bétabloquants* seuls
	Diurétiques	Tous les Diurétiques* seuls
	Centraux	Tous les Centraux* seuls, y compris TENSTATEN
	Aliskiren	RASILEZ
Association faible dose	Bétabloquants + Diurétiques	LODOZ / WYTENS
	IEC + Diurétiques	PRETERAX
Association fixe	Bétabloquants + Diurétiques	LOGROTON / MODUCREN / TRASIPRESSOL / TRASITENSINE / VISKALDIX / TENORETIC
	Bétabloquants + ICA	BETA-ADALATE / LOGIMAX / TENORDATE
	IEC + Diurétiques	Tous les IEC associés, y compris BI-PRETERAX et à l'exception de LERCAPRESS / TARKA / ZENEXTRA
	IEC + ICA	LERCAPRESS / TARKA / ZANEXTRA
	ARAII + Diurétiques	Tous les ARAII associés, sauf AXELER / EXFORGE / SEVIKAR
	ARAII seuls + ICA	AXELER / EXFORGE / SEVIKAR

Source : Thalès-Cégédim ; HAS

9.2 Résultats

Les résultats sont présentés après extrapolation France entière.

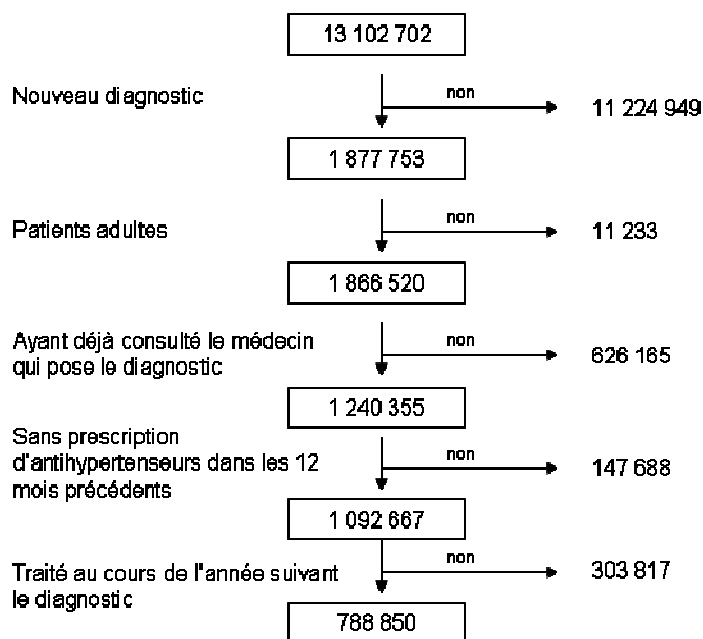
9.2.1 Description des patients adultes nouvellement diagnostiqués et traités

En 2010, plus de 13 millions de patients ont un diagnostic d'hypertension inscrit dans leur dossier médical tenu par un médecin généraliste (Figure 1).

Le diagnostic a été posé pour la première fois par le médecin généraliste au cours de l'année 2010 pour 1,87 millions d'adultes. Ce premier diagnostic a été posé chez 1,24 millions de patients connus du médecin généraliste. Parmi eux, 147 688 avaient déjà reçu une prescription pour un antihypertenseur dans les 12 mois précédant le diagnostic.

Les données de l'observatoire Thalès-Cégédim permettent d'estimer à 1,09 millions le nombre de patients adultes recevant un premier diagnostic d'hypertension en médecine générale sans prescription antérieure d'antihypertenseur. Les patients consultant depuis plus d'un an le médecin ayant posé le diagnostic est de 80%.

Figure 1 : Sélection de la population sous étude



L'analyse des prescriptions portera sur les 788 850 patients ayant reçu au moins une prescription par le médecin généraliste au cours de l'année suivant le diagnostic. La première prescription est intervenue lors de la consultation de diagnostic dans 90% des cas

Tableau 4 : Description de la population hypertendue prévalente et incidente en médecine générale en 2010 (données extrapolées).

	Hypertendus prévalents	Hypertendus incidents
Total	13 102 702	1 092 667
dont patients traités par le MG*	10 114 490 (77%)	788 850 (72%)
Age moyen	65,1 ans	58,6 ans
Sexe	Hommes : 47,7%	Hommes : 48,6%
Comorbidités		
Obésité	19,1%	13,5%
Diabète type 2	15,6%	10,1%
Dyslipidémie	40,0%	30,2%
Maladie coronarienne, dont :	10,2%	5,1%
Infarctus du myocarde	2,7%	1,3%
Angor	7,5%	3,8%
AVC / AIT	4,2%	2,0%
Artérite des membres inf	4,1%	1,8%
Insuffisance cardiaque	4,4%	1,4%
Insuffisance rénale	12,7%	5,1%

Source : Thalès-Cégédim ; HAS

* Les patients non traités par le médecin généraliste peuvent avoir une prescription établie par un autre médecin, en particulier spécialiste. Cette information n'est pas disponible dans la base.

Les patients nouvellement diagnostiqués sont plus jeunes que l'ensemble des hypertendus et ils présentent moins de comorbidités ou facteurs de risque associés (Tableau 4) : 55% d'entre eux ne présentent aucune comorbidité ou FDR associé, contre 42% parmi l'ensemble des hypertendus.

9.2.2 Description de l'ensemble des prescriptions établies en 2010 en cabinet de médecine générale

L'analyse de la totalité des prescriptions établies sur l'année 2010 pour les patients hypertendus prévalents et pour les patients hypertendus incidents, confirme dans la pratique la spécificité des prescriptions en initiation de traitement (Tableau 5).

Sur l'ensemble des prescriptions de 2010, les bêtabloquants sont la première classe prescrite en monothérapie ou en association libre chez les patients hypertendus prévalents (19% des hypertendus prévalents), alors que ce sont les ARAII qui sont les plus prescrits chez les hypertendus incidents.

Les associations fixes représentent une moins large proportion des prescriptions en 2010 chez les hypertendus incidents (13%) que sur l'ensemble de la population des hypertendus (22%). Dans ces deux populations, l'association fixe ARAII+Diurétique est la plus prescrite. Les bithérapies faiblement dosées concernent environ 3% des patients hypertendus.

Tableau 5 : Description de la totalité des prescriptions établies en 2010 en cabinet de médecine générale (données extrapolées)

		Hypertendus prévalents			Hypertendus incidents		
		Nbre	2010%	2009%	Nbre	2010%	2009%
Total des prescriptions		59 602 070	100,0%		933 117	100,0%	
Monothérapie ou bithérapie libre	BB	11 066 953	18,6%	18,7%	146 434	15,7%	15,8%
	IC	9 741 133	16,3%	16,7%	150 996	16,2%	16,0%
	ARAI	8 146 557	13,7%	13,8%	224 156	24,0%	24,5%
	D	7 472 633	12,5%	12,8%	86 332	9,3%	10,2%
	IEC	5 480 876	9,2%	9,2%	130 125	13,9%	13,3%
	Centraux	2 739 518	4,6%	4,9%	24 406	2,6%	2,9%
	Aliskiren	384 795	0,6%	0,1%	15 966	1,7%	0,7%
Bithérapie faiblement dosée		1 601 092	2,7%	3,0%	30 906	3,3%	
Bithérapie fixe	ARAI+D	7 719 564	13,0%	13,3%	66 488	7,1%	7,4%
	IEC+D	2 265 989	3,8%	3,9%	18 019	1,9%	
	BB+D	329 412	0,6%	0,3%	4 904	0,5%	
	ARAI+IC	1 199 857	2,0%	1,4%	14 484	1,6%	1,3%
	IEC+IC	862 565	1,4%	0,8%	14 769	1,6%	0,8%
	BB+IC	468 945	0,8%	0,8%	3 649	0,4%	0,4%
	Aliskiren+D	116 009	0,2%	-	1 426	0,2%	-

Source : Thalès-Cégédim ; HAS

9.2.3 Description de la première ordonnance d'un hypertendu incident en cabinet de médecine générale en 2010

► Description des primo-prescriptions par classe

La description des classes intervenant lors d'une instauration de traitement se rapporte aux 788 850 primo-prescriptions établies par un médecin généraliste en 2010.

La première ordonnance suivant la pose du diagnostic contient un ARAII dans 38% des cas (Tableau 6). La seconde classe la plus prescrite est la classe des DIU (26%). Les IEC, ICa et BB sont prescrits dans des proportions proches, entre 21% et 23% des ordonnances.

Tableau 6 : Taux de prescription par classes sur la première ordonnance en médecine générale (années 2010 et 2007)

	2010		2007
	Nombre	%*	%*
Premières ordonnances analysées	788 850		
ARAI	303 702	38,50%	40,60%
DIU	204 198	25,89%	28,60%
ICa	182 757	23,17%	22,10%
IEC	178 081	22,57%	17,10%
BB	169 300	21,46%	21,70%
Centraux	24 006	3,04%	4,30%
Aliskén	17 335	2,20%	

* Le total des pourcentages n'est pas égal à 100% car une même ordonnance sera comptée plusieurs fois en cas de bithérapie ou trithérapie.

Source : Thalès-Cégédim ; HAS

Entre 2007 et 2010, on observe une progression importante de la prescription des IEC de 17% à 23%. Les ARAII et les DIU sont les classes qui connaissent la plus forte régression, passant respectivement de 41% à 38% et de 29% à 26%. Les ICa et les BB se maintiennent sur cette période.

Entre 2007 et 2010, les nouvelles associations fixes combinant un ICa à un ARAII ou à un IEC ont fortement progressé (prescriptions multipliées respectivement par 9 et 3), pour représenter chacune près de 2% des instaurations de traitement totales en 2010 (Tableau 7). Les associations fixes comportant un DIU ont été réduites, à l'exception de l'association avec un ARAII qui se maintient.

Tableau 7 : Taux de prescription par type d'association fixe sur la première ordonnance en médecine générale (années 2010 et 2007)

		2010		2007
		Nombre	%	%
Premières ordonnances analysées		788 850		
Association fixe	ARAII+D	66 203	8,4%	8,4%
	IEC+D	17 962	2,3%	4,4%
	BB+D	4 847	0,6%	3,1%
	ARAII+ICa	14 427	1,8%	0,2%
	IEC+ICa	14 769	1,9%	0,7%
	BB+ICa	3 649	0,5%	0,3%
	Alisk+D	1 426	0,2%	-
	ARAII+D+ICa	57	0,0%	-

Source : Thalès-Cégédim ; HAS

Les classes étudiées se distinguent fortement quant à leur mode de prescription (Tableau 8). Ainsi, lorsqu'un ARAII ou l'aliskén sont prescrits lors d'une instauration de traitement, ce sera en monothérapie dans 65% des cas. Lorsqu'il s'agit d'un D, les monothérapies ne représentent que 24% des prescriptions. Pour les autres classes, les taux de prescription en monothérapie sont compris entre 53% et 58%.

Tableau 8 : Mode de prescription des différentes classes sur la première ordonnance en médecine générale (2010)

	Nombre	Monothérapie	Bithérapie dose faible	Association libre	Association fixe
Premières ordonnances analysées	788 850				
ARAII	303 702	65,00%		8,43%	26,57%
D	204 198	24,27%	15,14%	16,31%	44,32%
ICa	182 757	55,20%		26,80%	18,00%
IEC	178 081	57,77%	8,84%	15,02%	18,38%
BB	169 300	53,01%	8,96%	33,01%	5,02%
Centraux	24 006	53,21%		46,79%	0,00%
Aliskén	17 335	65,00%		8,55%	8,23%

Source : Thalès-Cégédim ; HAS

► Description des schémas thérapeutiques en primo-prescription

L'analyse des schémas thérapeutiques se rapporte aux 788 850 premières ordonnances concernant les patients hypertendus avec un premier diagnostic d'hypertension (hors patients diagnostiqués lors d'une première consultation) et sans antécédent de traitement antihypertenseur (Tableau 9).

A titre comparatif, la même analyse a été réalisée à partir de la dernière ordonnance établie en 2010 pour chacun des patients ayant un diagnostic d'hypertension, ce qui représente 10,1 millions de prescriptions après extrapolation.

Tableau 9 : Description des schémas thérapeutiques pour les hypertendus et pour les hypertendus nouvellement diagnostiqués (année 2010)

	Hypertendus prévalents Dernière ordonnance 2010		Hypertendus incidents Première ordonnance 2010	
	Nbre	%	Nbre	%
Ordonnances analysées	10 114 490	100,0%	788 850	100,0%
Monothérapie	4 133 543	40,9%	567 660	72,0%
Bithérapie faiblement dosée	287 027	2,8%	27 314	3,5%
Bithérapie	3 409 428	33,7%	140 903	17,9%
Fixe	1 791 449	17,7%	86 674	11,0%
Libre	1 617 979	16,0%	54 228	6,9%
Trithérapie	1 717 643	17,0%	41 683	5,3%
Quadrithérapie et +	566 849	5,6%	11 290	1,4%

Source : Thalès-Cégédim ; HAS

Le traitement des patients nouvellement diagnostiqués est initié par une monothérapie ou une bithérapie faiblement dosée dans les $\frac{3}{4}$ des cas.

Les bithérapies (hors bithérapie faiblement dosée) représentent 18% des primo-prescriptions, majoritairement des bithérapies fixes qui représentent 61% des bithérapies en instauration de traitement. La proportion de bithérapies (hors bithérapie faiblement dosée) augmente logiquement sur l'échantillon total des patients hypertendus, puisqu'elles représentent 34% des ordonnances analysées avec une répartition plus équilibrée entre association fixe et association libre (respectivement 52% et 48%).

Les trithérapies ou plus représentent 7% des primo-prescriptions. Pour expliquer ce chiffre, il faut rappeler que la base de données ne nous permet pas d'exclure les patients déjà traités dans un autre contexte (autre médecin généraliste, spécialiste, etc.).

L'analyse des caractéristiques des patients incidents ne montre pas de spécificité particulière des patients avec une bithérapie fixe en instauration de traitement.

Tableau 10 : Description des hypertendus incidents sous bithérapie ou trithérapie

	Total	Bithérapie faiblement dosée	Bithérapie fixe	Trithérapie
Total	788 850	27 314	86 674	41 683
Age moyen	58,6 ans	62,0 ans	59,8 ans	65,2 ans
Sexe				
Hommes	48,6%	43,4%	49,2%	50,3%
Femmes	51,4%	56,6%	50,8%	49,7%
Comorbidités				
Obésité	13,5%	13,4%	14,9%	9,3%
Diabète type 2	10,1%	7,9%	13,0%	22,0%
Dyslipidémie	30,2%	29,0%	32,6%	46,8%
Maladie coronarienne, dont :	5,1%	5,6%	3,6%	15,3%
Infarctus du myocarde	1,3%	0,6%	0,7%	6,2%
Angor	3,8%	5,0%	3,0%	9,2%
AVC / AIT	2,0%	1,7%	2,0%	4,1%
Artérite des membres inf	1,8%	0,8%	1,4%	2,2%
Insuffisance cardiaque	1,4%	0,0%	1,1%	6,3%
Insuffisance rénale	5,1%	5,4%	4,7%	7,7%

10 Discussion et limites

La recommandation publiée en 2005 par la HAS est ici confrontée aux recommandations étrangères publiées après 2005 et à la pratique des médecins généralistes en France en 2010.

Par rapport aux recommandations étrangères, la recommandation HAS ne se distingue pas des recommandations établies sur les seuls critères médicaux et qui concluent à une équivalence, hors situations cliniques spécifiques, des classes ayant démontré une efficacité en morbi-mortalité. Les bêtabloquants font exception puisqu'ils ne sont plus recommandés en première intention sauf indication spécifique. Les recommandations étrangères établies sur des critères médicaux et médico-économiques se distinguent des recommandations établies sur les seuls critères cliniques en établissant une hiérarchisation entre les classes dans les situations cliniques non spécifiques.

Par rapport aux pratiques, on observe que les médecins généralistes privilégient les ARAII et les diurétiques en instauration de traitement, avec une distinction entre les deux classes : si les ARAII sont principalement prescrits en monothérapies, les diurétiques sont le plus souvent prescrits en association avec une autre classe d'antihypertenseur. Par rapport à la recommandation HAS 2005, on observe un taux de prescription en bithérapie de 18%, hors bithérapies faiblement dosées (3%), alors que seules ces dernières sont recommandées en instauration de traitement. Une des limites de la base de données utilisée étant que l'on ne peut exclure les patients qui ont été traités antérieurement dans un autre contexte, ce chiffre est vraisemblablement surestimé¹⁷.

Une autre limite de l'étude sur les données de l'observatoire Thalès-Cégédim est la représentativité des médecins et de leurs patients. Si la représentativité des médecins est établie sur des critères administratifs, il reste que ce sont des médecins avec un profil particulier puisqu'ils ont été volontaires pour participer à l'observatoire. De ce fait, ils acceptent de transmettre leurs données et de recevoir certaines informations. Jusqu'à présent, on ne dispose pas de preuve que cela ait une influence sur la représentativité des médecins participant à l'observatoire.

L'observatoire Thalès-Cégédim a été choisi dans cette étude car il est la seule source de données disponible à la HAS qui collige le diagnostic d'hypertension.

11 Ce qu'il faut retenir

- La prise en charge du patient hypertendu s'inscrit dans une approche globale impliquant systématiquement des stratégies non-pharmacologiques associées, si nécessaire, à un traitement antihypertenseur défini selon le niveau de PA, le RCV des patients et les comorbidités éventuelles associées.
- Les pratiques recommandées depuis 2005 en instauration de traitement et en l'absence d'une comorbidité ou d'un FDR associé orientant sur la prescription d'une classe spécifique dépendent des critères de décision retenus.
 - Les recommandations étrangères reposant sur des critères d'évaluation uniquement cliniques n'établissent pas de hiérarchisation entre les DIU, ICa, IEC et ARAII. Les bêtabloquants ne sont plus recommandés en première intention.
 - Les recommandations étrangères reposant sur une évaluation médicale et économique établissent une hiérarchisation parmi les cinq classes principales, privilégiant les DIU et les ICa. Les bêtabloquants ne sont plus recommandés en première intention.
- Les pratiques observées en France en instauration de traitement révèlent une distinction *de facto* des principales classes par les médecins généralistes et une évolution de la place des bithérapies (Chiffres Thalès-Cégédim, 2010).
 - Les deux classes les plus prescrites en instauration de traitement par les médecins généralistes sont les ARAII (38% des primo-prescriptions) et les DIU (26% des primo-prescriptions). Les IEC, ICa et BB sont prescrites dans 21% à 23% des cas.
 - En instauration de traitement, les ARAII sont prescrits en monothérapie dans 65% des cas, quand les DIU ne sont prescrits en monothérapie que dans 24% des cas.

¹⁷ L'analyse de l'échantillon général des bénéficiaires de l'assurance maladie, régime général, présentée plus loin dans le rapport observe un taux de 10% de bithérapies fixes ou libre en instauration de traitement (cf. page 114). Le taux de bithérapie faiblement dosée est de 4%.

- Les bithérapies (hors bithérapie faiblement dosée) représentent 18% des primo-prescriptions (11% en association fixe, 7% en association libre), alors que seules les bithérapies faiblement dosées sont recommandées en instauration de traitement en France. Les bithérapies associant un ICa avec une ARAI ou un IEC ont connu une forte progression entre 2007 et 2010.

Évaluation de l'efficacité

12 Méthode

12.1 Recherche documentaire

Période de recherche : 01/2005-12/2011

Langue de publication : anglais, français

Sources :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet produisant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie et économie.

Equations de recherches :

Méta-analyses-revues de littérature

Étape 1 [(Hypertension(L)dt/maj OR Antihypertensive agents(I)TU/maj OR hypertension agent?/ti OR hypertension drug?/ti OR hypertension medication?/ti OR hypertensive agent?/ti OR anti hypertensive agent?/ti OR blood pressure agent?/ti OR hypertensive agent?/ti OR anti hypertensive drug?/ti OR blood pressure drug?/ti OR hypertensive drug?/ti OR anti hypertensive drug?/ti OR blood pressure drug?/ti OR hypertensive medication?/ti OR anti hypertensive medication?/ti OR blood pressure medication?/ti) OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/therapeutic use"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/pharmacology"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/pharmacology"[Mesh] OR Hypertension(L)dt/de OR Antihypertensive Agents(I)TU/de OR blood pressure(I)DE/de) AND [(Primary prevention/ti,ab OR secondary prevention/ti,ab OR mortality/ti OR morbidity/ti OR prevent?/ti OR risk?/ti OR morbidity/de OR mortality/de OR prevention and control/de) AND (Diabetic Nephropathy?/ti OR Cardiovascular Disease?/ti OR Coronary Disease?/ti OR Stroke/ti OR Cerebrovascular Disorder?/ti OR cerebrovascular event?/ti OR myocardial/ti OR Vascular Disease?/ti OR Heart Disease?/ti OR Heart Failure/ti OR Cardiovascular event?/ti OR macrovascular event/ti OR Cerebrovascular event?/ti OR microvascular event?/ti OR cerebrovascular event?/ti OR myocardial/ti OR Vascular Disease?/ti OR Dementia/ti OR unstable angina/ti OR Peripheral Vascular Diseases/ti OR Myocardial Infarction/ti OR Kidney Failure/ti OR end stage renal disease/ti OR Renal Insufficiency/ti OR Congestive heart Failure/ti OR Cardiovascular Diseases/de OR Kidney Failure/de OR Diabetic Nephropathies/de OR Cardiovascular Diseases/de OR Coronary Disease/de OR Stroke/de OR Cerebrovascular Disorders/de OR Vascular Diseases/de OR Heart Diseases/de OR Heart Failure/de OR Dementia, Vascular/de OR Angina, Unstable/de OR Peripheral Vascular Diseases/de OR Myocardial Infarction/de OR Kidney Failure, Chronic/de OR Renal Insufficiency/de OR Kidney Failure/de OR Heart Failure/de) OR (Cardiovascular Diseases(I)PC OR Kidney Failure(I)PC OR Diabetic Nephropathies(I)PC OR Cardiovascular Diseases(I)PC OR Coronary Disease(I)PC OR Stroke(I)PC OR Cerebrovascular Disorders(I)PC OR Vascular Diseases(I)PC OR Heart Diseases(I)PC OR Heart Failure(I)PC OR Dementia, Vascular(I)PC OR Angina, Unstable(I)PC OR Peripheral Vascular Diseases(I)PC OR Myocardial Infarction(I)PC OR Kidney Failure, Chronic(I)PC OR Renal Insufficiency(I)PC OR Kidney Failure(I)PC OR Heart Failure(I)PC OR Cardiovascular Diseases(I)MO OR Kidney Failure(I)MO OR Diabetic Nephropathies(I)MO OR Cardiovascular Diseases(I)MO OR Coronary Disease(I)MO OR Stroke(I)MO OR Cerebrovascular Disorders(I)MO OR Vascular Diseases(I)MO OR Heart Diseases(I)MO OR Heart Failure(I)MO OR Dementia, Vascular(I)MO OR Angina, Unstable(I)MO OR Peripheral Vascular Diseases(I)MO OR Myocardial Infarction(I)MO OR Kidney Failure, Chronic(I)MO OR

Renal Insufficiency(I)MO OR Kidney Failure(I)MO OR Heart Failure(I)MO]] OR Coronary artery disease(I)PC OR coronary artery disease(I)MO OR outcomes/ti NOT (Glaucoma/de, ti OR Ocular Hypertension/ti,de OR Eye Diseases/ti,de OR Optic Neuropathy Ischemic/ti,de OR Pediatrics/ti,de OR child?/ti,de OR Neonatology/ti,de OR Perinatology/ti,de OR Diabetes Gestational/ti,de OR Pregnancy/ti,de OR Parturition/ti,de OR Neoplasms/ti,de OR Gastroenterology/ti,de OR Gastrointestinal Diseases/ti,de OR Hypertension, Pregnancy-Induced/de OR Hypertension, Pulmonary/de OR Hypertension, Portal/de OR Hypertension, Malignant/de OR Pregnancy/ti OR thyroid/ti OR Pulmonary/ti OR infan?/ti OR pediater?/ti OR Hypertrophy, Left Ventricular/de OR Oxidative Stress/de OR Platelet Aggregation/de OR Tacrolimus/de OR Heart Transplantation/de OR Coronary Artery Bypass/de OR Electroconvulsive Therapy/de OR Endarterectomy/de OR Carotid endarterectomy/de)]]		
ET		
Etape 2	("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR (Meta-Analysis OR systematic review OR Review Literature OR Quantitative Review) [Title/abstract]	79
Medline/Embase – Essais contrôlés randomisés		
Etape 1		
ET		
Etape 3	("Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random*" [Title])	376

La recherche documentaire a permis d'identifier 455 références.

Une actualisation sur les méta-analyses a été réalisée en juin 2012, qui a permis d'identifier 9 méta-analyses supplémentaires.

12.2 Description des études publiées après 2005

Critères d'inclusions des publications dans l'analyse.

- Patients HTA uniquement ou études analysant un traitement antihypertenseur dans une population comportant une proportion importante de patients hypertendus.
- Critère principal d'efficacité en morbi-mortalité. Les études de comparaison d'efficacité en fonction des valeurs cibles de PA ne sont pas présentées.
- Qualité méthodologique suffisante. Les travaux retenus en priorité sont les méta-analyses et les ECR. En l'absence de données, des analyses secondaires d'ECR peuvent être présentées à titre exploratoire.

Sur les 252 publications retenues sur résumé, 85 publications correspondaient au champ de recherche et ont donc été analysées (cf. tableaux d'évidences, document associé ¹⁸). Parmi elles, 63 ont été finalement retenues dans l'évaluation, dont 34 ECR ou analyses secondaires d'ECR et 29 méta-analyses. Sur les 9 méta-analyses identifiées lors de l'actualisation, 5 ont été retenues pour l'analyse.

12.2.1 Les stratégies médicamenteuses étudiées

Sur les 34 méta-analyses retenues depuis 2005, 31 disposent de résultats versus placebo et 21 intègrent un comparateur actif (autres classes confondues ou une classe spécifique). Ces méta-analyse présentent des données toutes classes confondues (n=7, dont 6 concernent la prévention des démences et des troubles cognitifs chez le sujet âgé et 1 les patients diabétiques) ; des données individualisées sur plusieurs classes (n=3) ou des données sur une classe spécifiquement (IEC et/ou ARAII n=15 ; BB n=4 ; ICa n=2 ; DIU n=1).

¹⁸ Les annexes sont disponibles sur le site de la HAS.

Parmi les 34 ECR sélectionnés, 24 ont évalué l'efficacité de monothérapies versus placebo (n=13) et/ou comparateur actif (n=20).

Les associations d'antihypertenseurs ont été étudiées dans 11 études versus autres associations (n=4) ou monothérapie (n=5) ou placebo (n=2). Les études portant sur une association concernent principalement les associations combinant un IEC avec un ARAII [4], un DIU [3] ou un ICa [3]. Une étude porte sur l'association DIU + ICa.

12.2.2 Les populations étudiées

Aucun travail n'a été identifié spécifiquement sur notre population d'analyse (hypertension essentielle non compliquée).

Les travaux retenus ont été analysés au regard de trois types de populations : population de patients hypertendus ou prenant un traitement antihypertenseur sans sélection sur un profil particulier de RCV (14 méta-analyses) ; population à risque cardiovasculaire défini sur la présence d'un ECV ou d'un FDR (5 méta-analyse et 13 ECR) ; sous-population spécifique (14 méta-analyses et 21 ECR).

Les travaux portant sur une sous-population spécifique concernent les patients avec antécédent d'AVC [5], les patients avec fibrillation auriculaire [2], les patients coronariens [6], les patients diabétiques ou atteints d'une néphropathie diabétique [12] et les sujets très âgés [10]. Près de la moitié de ces travaux [17] sont en fait des analyses secondaires d'essais travaillant sur des sous-groupes constitués a posteriori, ce qui confère aux résultats une valeur exploratoire.

13 Résultat

13.1 Rappel des conclusions de l'analyse des essais et méta-analyses parus entre 2000 et 2005

Dans sa recommandation parue en 2005, la HAS a analysé 14 essais majeurs publiés entre 2000 et 2005, ainsi que 8 méta-analyses. La synthèse des essais est présentée dans le document associé II, disponible sur le site HAS.

Les travaux publiés avant 2005 permettent d'établir l'efficacité d'un traitement antihypertenseur sur la prévention cérébro et cardiovasculaire par la baisse de la PA. En 2005, 5 classes d'antihypertenseurs ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité (DIUth, BB, IEC, ARAII et ICa). Les travaux de cette époque assez peu informatifs quant aux performances de ces différentes classes –ou des principes actifs qui les composent– relativement les unes aux autres.

► Efficacité cérébro et cardiovasculaire sur une population hypertendue non sélectionnée

Les 5 essais et 4 méta-analyses identifiés entre 2000 et 2005 sur des populations de patients hypertendus, cherchent à confronter les classes anciennes, en particulier les DIUth, aux classes plus récentes (IEC, ARAII, ICa). De leur analyse, il ressort que les diurétiques n'ont jamais été inférieurs aux autres antihypertenseurs testés, à réduction similaire de la PA, en termes de prévention cardiovasculaire globale. Cependant, les auteurs admettent la possibilité que certaines classes puissent avoir un effet cérébro ou cardioprotecteur spécifique sans pour autant aller plus loin sur cette problématique.

Deux effets ont été en particulier étudiés : la démence ou la survenue d'un diabète.

Concernant la démence, les 2 études analysées comparant IEC, avec adjonction d'un diurétique si nécessaire, versus placebo montrent que le traitement antihypertenseur réduit l'incidence de la démence. Il n'existait pas de données permettant de comparer les différentes classes sur ce critère.

Concernant la survenue d'un diabète de type 1 ou de type 2, 11 essais ont été analysés. Ils indiquent que les IEC et les ARAII réduisent probablement l'incidence du diabète par rapport aux DIUth et aux BB. Cette différence existe peut-être avec les ICa, mais dans un rapport moindre.

► **Plusieurs sous-populations ont fait l'objet d'une analyse spécifique.**

- HTA du patient âgé : les 2 études et la méta-analyse étudiées montrent l'intérêt d'un traitement antihypertenseur et d'une baisse de la PA (réduction des ECV, de l'insuffisance cardiaque, des AVC et du risque de démence). Il n'existait aucune donnée permettant une approche comparative.
- Prévention secondaire des AVC : 2 méta-analyses et un essai établissent l'intérêt d'une réduction de la PA, que le patient soit hypertendu ou normotendu. Il n'y a pas de données suffisantes permettant de comparer les performances respectives des différentes classes.
- Patient coronarien : 4 essais ont été analysés, dont certains associaient des patients coronariens hypertendus et des patients normotendus. Concernant les patients coronariens hypertendus, l'analyse conclut qu'il est nécessaire de réduire leur PA et qu'une intervention multifactorielle intensive est justifiée (réduction de la PA, statine, aspirine, arrêt du tabac). Un effet de protection cardiovasculaire spécifique pour les IEC à fortes doses est suspecté mais doit être confirmé.
- Patient diabétique : sur les 10 essais identifiés, 9 incluaient un bras IEC et dans pratiquement toutes les études, un traitement par diurétique était associé au traitement principal. De fait, il était impossible d'établir une comparaison entre les différentes classes. Si des bloqueurs du système rénine-angiotensine doivent être choisis dans un but de cardioprotection sur les patients diabétiques, il semble que des doses élevées soient nécessaires. L'analyse de 7 essais supplémentaires spécifiques à l'impact néphroprotecteur des IEC et des ARAII ne permet pas de conclure sur un avantage comparatif de l'une de ces classes.
- Patient insuffisant rénal non diabétique : les données issues de 5 essais confirment l'effet bénéfique de la réduction de la PA sur la progression de l'insuffisance rénale chronique et l'utilisation en première intention d'un IEC ou d'un ARAII.

Depuis 2005, plusieurs essais cliniques de grande taille ont été réalisés et plusieurs méta-analyses ont pris en compte ces nouveaux résultats. Ces travaux sont présentés dans les sections suivantes.

13.2 Efficacité des traitements antihypertenseurs sur une population non sélectionnée

Les travaux postérieurs à 2005 qui sont présentés dans cette partie incluent des patients hypertendus ou traités avec un antihypertenseur, sans restreindre à un profil spécifique de patients.

La totalité des 12 travaux identifiés sont des méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (ECR) sélectionnés sur la base des traitements inclus dans les bras des essais ; les populations ne sont pas ou peu restreintes. Les études sont donc hétérogènes en termes de proportion de patients hypertendus et de profil cardiovasculaire.

13.2.1 Prévention de la mortalité toutes causes

Une synthèse des données est présentée dans le Tableau 11 ci-après.

Toutes classes confondues, la méta-analyse de Law (34), qui inclut 147 essais randomisés publiés entre 1966 et 2007 (n=958 000), estime qu'un traitement antihypertenseur permet une réduction significative de 11% de la mortalité toutes causes par rapport au placebo (RR=0,87 [IC95% 0,84 - 0,90]).

Les méta-analyses comparant les différentes classes au placebo ne sont pas conclusives pour toutes les classes.

- Une réduction significative de la mortalité toutes causes est observée pour les DIUth et les IEC versus placebo. La méta-analyse de Wright indique une réduction de 11% de la mortalité toutes causes pour les HCTZ prescrits à faible dose (NS pour les diurétiques à forte dose) (35) ; la méta-analyse de Tran indique une réduction de 9% (17). La méta-analyse de Wright indique une réduction de 17% de la mortalité toutes causes pour les IEC (35).
- Aucune différence significative n'est observée versus placebo pour les ICa (35), les BB (35-37) et les ARAll (38). On observe que les intervalles de confiance pour les BB, les ICa et les ARAll, chevauchent très largement ceux des DIUth et des IEC.

Une analyse indirecte de ces résultats versus placebo est critiquable en raison des conditions différentes dans lesquelles les essais ont été réalisés (année d'inclusion, type de population incluse). Les méta-analyses évaluant une classe versus les autres AHT sont en faveur d'une absence de différence significative entre les classes, à l'exclusion de la récente méta-analyse de Van Vark *et al.* (39) qui accorde un léger avantage aux inhibiteurs de la SRA, particulièrement aux IEC. Ce dernier résultat doit être confirmé avec un niveau de preuve plus élevé.

En conséquence, les méta-analyses publiées depuis 2005 ne permettent pas de distinguer réellement les différentes classes d'antihypertenseurs sur le critère de mortalité toutes causes. Les conclusions sont identiques sur le critère de mortalité cardiovasculaire. Il n'est pas possible d'exclure que les différences observées versus placebo proviennent de différences de populations incluses, lesquelles ont évolué au cours du temps.

Tableau 11 : Synthèse des données en mortalité toutes causes et mortalité cardiovasculaire

Référence	Sélection des essais	Groupe contrôle	Critère	Ratio [IC95%]	Nombre d'essais
Inhibiteurs du SRA					
van Vark <i>et al.</i> , 2012 (39)	Traitement par IEC ou ARAII ou IR 2/3 patients avec HTA	Placebo ou autres AHT	Décès TC Décès CV	HR 0.95 [0.91 ; 1.00] HR 0.93 [0.88 ; 0.99]	20 ECR
ARAI					
Reboldi <i>et al.</i> , 2008 (40)	Traitement par ARAII	IEC	Décès TC Décès CV	OR 1.03 [0.97 ; 1.09] OR 1.04 [0.97 ; 1.11]	3 ECR
Bangalore <i>et al.</i> , 2011 (38)	Traitement par ARAII	Placebo Autres AHT	Décès TC Décès CV Décès TC Décès CV	RR 0,99 [0,95 ; 1,03] RR 0,97 [0,92 ; 1,02] RR 1,00 [0,96 ; 1,04] RR 1,01 [0,96 ; 1,07]	37 ECR
van Vark <i>et al.</i> , 2012 (39)	Traitement par ARAII 2/3 patients avec HTA	Placebo ou autres AHT	Décès TC Décès CV	HR 0.99 [0.94 ; 1.04] HR 0.96 [0.90 ; 1.01]	20 ECR
IEC					
Wright et Musini, 2009 (35)	Traitement HTA, ≥ 70% hypertendus	Placebo	Décès TC	RR 0.83 [0.72 ; 0.95]	3 ECR
van Vark <i>et al.</i> , 2012 (39)	Traitement par IEC 2/3 patients avec HTA	Placebo ou autres AHT	Décès TC Décès CV	HR 0.90 [0.84 ; 0.97] HR 0.88 [0.77 ; 1.00]	20 ECR
ICa					
Wright et Musini, 2009 (35)	Traitement HTA, ≥ 70% hypertendus	placebo	Décès TC	RR 0.86 [0.68 ; 1.09]	1ECR
Costanzo <i>et al.</i> , 2009 (41)	Bras ICa	Autres AHT	Décès TC Décès CV	OR 0.96 [0.93 ; 0.99] OR 0.97 [0.93 ; 1.02]	27 ECR
Chen <i>et al.</i> , 2010 (42)	ICa en instauration	Autres AHT	Décès TC Décès CV	NS versus DIU, BB, IEC, ARAII NS vs DIU, IEC, ARAII BB (RR 0.90 [0.81 ;0.99])	18 ECR Hétérogénéité
Diurétiques thiazidiques					
Wright et Musini , 2009 (35)	Traitement HTA, ≥ 70% hypertendus	Placebo versus - Tous thiazides - Forte dose - Faible dose	Décès TC	RR 0.89 [0.83 ; 0.96] RR 0.90 [NS] RR 0.89 [0.82 ; 0.97]	19 ECR
CADTH, 2007 (17)	DIU en instauration	Placebo	Décès CV Décès TC	RR 0,79 [0,68 ; 0,92] RR 0,91 [0,84 ; 0,98]	8 ECR 17 ECR
		IEC, BB, ICa	Décès TC	NS	
BB					
Lindholm <i>et al.</i> , 2005 (36)	BB en instauration (≥ 50% des patients)	Placebo Autres AHT	Décès TC	RR 0.95 [0.86 ; 1.04] RR 1.03 [0.99 ; 1.08]	20 ECR
Wright et Musini, 2009 (35)	Traitement HTA, ≥ 70% hypertendus	Placebo	Décès TC	RR 0.96, [0.86 à 1.07]	5 ECR
Dahlöf <i>et al.</i> , 2007 (43)	BB en instauration (±DIU). Hors prévention secondaire exclusive.	Placebo	Décès CV	HR 0.86 [0.73 ; 0.99]	5 ECR
Wiysonge <i>et al.</i> , 2007 (44)	BB en instauration (hors femmes enceintes)	Placebo D, ARAII ICa	Décès TC	RR 0.99 [0.88 ; 1.11] NS RR 1.07 [1.00 ; 1.14]	13 ECR

13.2.2 Prévention cardiovasculaire par types d'événements cérébro ou cardiovasculaires

Les données publiées après 2005 et comparant un traitement à un placebo ou à un autre traitement antihypertenseur sont synthétisées dans le Tableau 15.

► La prévention des accidents cérébrovasculaires

Toutes les méta-analyses montrent une réduction significative des AVC avec les antihypertenseurs versus placebo, quelle que soit la classe étudiée (Tableau 15) : bêtabloquant (35-37,43) ; IEC (35) ; diurétiques thiazidiques (17,35) ; ICa (35) ; ARAII (38).

Les études comparant une classe par rapport aux autres classes confondues (Tableau 15) montrent que le risque d'AVC est moins abaissé par les BB (34,36) et qu'il l'est plus par les ICa (34,41). La méta-analyse de Law ne montre pas de bénéfice significativement différent des diurétiques thiazidiques, des IEC et des ARAII, sur les autres classes d'antihypertenseurs confondues (34). La récente méta-analyse de Bangalore (38) confirme cette absence de différence significative entre les ARAII et les autres traitements antihypertenseurs.

Le Tableau 12 ci-dessous présente les quelques données en comparaison directe versus une autre classe.

Tableau 12 : Synthèse des données comparatives de classes sur la prévention des AVC

Référence	Sélection des essais	Groupe contrôle	Ratio [IC95%]
BB			
Wiysonge <i>et al.</i> , 2007 (44)	Bétabloquant en instauration (exclusion des femmes enceintes)	ICa	RR 1.24 [1.11 ; 1.40]
		ARAI	RR 1.30 [1.11 ; 1.53]
ARAI			
Reboldi <i>et al.</i> , 2008 (40)	Traitement par ARAI	IEC	OR 0.93 [0.84 ; 1.03]
Diurétiques			
CADTH, 2007(17)	Diurétiques en instauration	IEC	RR 0,88 [0,80 ; 0,98]
		BB	NS
		ICa	NS
ICa			
Chen <i>et al.</i> , 2010 (42)	ICa en instauration	DIU	NS (hétérogénéité)
		BB	RR 0,77 [0,67 ; 0,88]
		IEC	RR 0,89 [0,80 ; 0,98]
		ARAI	RR 0,85 [0,73 ; 0,99]

► La prévention des IDM

La méta-analyse de Wright (35) montre une réduction significative du risque d'IDM versus placebo pour les IEC, les ICa et les diurétiques thiazidiques (confirmée pour les DIU par la méta-analyse du CADTH (17)). Aucune différence significative versus placebo n'a été observée pour la classe des BB (35-37,43) et des ARAII (38) (Tableau 15).

Aucune des trois méta-analyses comparant une classe par rapport aux autres classes confondues ne montre de différence significative sur le risque d'IDM, quelle que soit la classe étudiée (34,38,41). Une méta-analyse de seulement 2 essais (42) suggère une supériorité des ICa par rapport aux ARAII (Tableau 15).

Le Tableau 13 ci-dessous présente les quelques données en comparaison directe versus une autre classe.

Tableau 13 : Synthèse des données comparatives de classes sur la prévention des IDM ou événements coronaires

Référence	Sélection des essais	Groupe contrôle	Critère principal	Ratio [IC95%]
ARAI				
Rebaldi <i>et al.</i> , 2008 (40)	Traitement par ARAI	IEC	IDM	OR 1.03 [0.95 ; 1.10]
Diurétiques thiazidiques				
CADTH, 2007 (17)	Thiazides en instauration	IEC BB ICa	Evt coronaire	NS NS NS
ICa				
Chen <i>et al.</i> , 2010 (42)	ICa en instauration	DIU BB IEC ARAI	IDM	NS NS NS (hétérogénéité) RR 0,83 [0,72 ; 0,96]

► La prévention des insuffisances cardiaques

La méta-analyse de Sciarretta (45) montre une réduction significative du risque versus placebo pour les diurétiques thiazidiques (confirmée par la méta-analyse du CADTH (17)), les ARAI (confirmée par Bangalore (38)), les IEC et les ICa (Tableau 15). Les deux méta-analyses comparant BB versus placebo sur ce critère ne montrent pas de différence significative (45,46).

Les méta-analyses classiques ne montrent pas de différence entre les classes d'antihypertenseurs sur la prévention de l'insuffisance cardiaque, sauf les ARAI qui semblent réduire ce risque¹⁹ (38) et les ICa qui préviennent moins bien le risque que les autres classes de médicaments (34,41). Une méta-analyse en réseau, qui ajoute des comparaisons indirectes aux comparaisons directes, montre un effet supérieur des diurétiques par rapport à toutes les autres classes d'antihypertenseurs (45)(Tableau 15).

Le Tableau 14 ci-dessous présente les quelques données en comparaison directe versus une autre classe.

¹⁹ La très forte hétérogénéité observée sur ce critère rend son interprétation difficile.

Tableau 14 : Synthèse des données comparatives de classes sur la prévention des insuffisances cardiaques

Référence	Sélection des essais	Groupe contrôle	Ratio [IC95%]
BB			
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, $\geq$ 65% hypertendus	Diurétique	OR 1.47 [1.10 ; 1.92]
ARAI			
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, $\geq$ 65% hypertendus	Diurétique	OR 1.28 [1.04 ; 1.59]
IEC			
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, $\geq$ 65% hypertendus	Diurétique	OR 1.20 [1.01 ; 1.45]
Diurétiques			
CADTH, 2007 (17)	Diurétiques en instauration	IEC	NS
		ICa	RR 0,71 [0,54 ; 0,95]
ICa			
Chen <i>et al.</i> , 2010 (42)	ICa en instauration	DIU BB IEC ARAI	RR 1,37 [1,25 ; 1,51] NS RR 1,16 [1,06 ; 1,27] RR 1,20 [1,06 ; 1,36]
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, $\geq$ 65% hypertendus	Diurétique	OR 1.41 [1.16 ; 1.67]

Tableau 15 : synthèse des données d'efficacité par classe versus placebo ou autre traitement (toutes classes confondues)

Référence	Sélection des essais	Groupe contrôle	Critère principal	Ratio [IC95%]
BB				
Law <i>et al.</i> , 2009 (34)	Traitement antihypertenseur, avec recueil des événements coronariens ou cérébrovasculaires.	Autres AHT	AVC	RR 1,18 [1,03 ; 1,36]
			IDM	RR 1,04 [0,92 ; 1,17]
			IC	RR 1,04 [0,84 ; 1,29]
Wright et Musini, 2009 (35)	Traitement antihypertenseur, ≥ 70% hypertendus	Placebo	IDM	RR 0,90 [0,78 ; 1,03]
			AVC	RR 0,83 [0,72 ; 0,97]
Lindholm <i>et al.</i> , 2005 (36)	Bétabloquant en instauration pour au moins 50% des patients	Placebo Autres AHT	AVC	RR 0.81 [0.71 ; 0.93] RR 1.16 [1.04 ; 1.30]
			IDM	RR 0.93 [0.83 ; 1.05] RR 1.02 [0.93 ; 1.12]
Dahlöf <i>et al.</i> , 2007 (43)	Bétabloquant en instauration. Hors prévention secondaire seule.	Placebo	AVC Evt coronaire	HR 0.68 [0.57 ; 0.82] HR 0.90 [0.78 ; 1.04]
Wiysonge <i>et al.</i> , 2007 (44)	Bétabloquant en instauration (exclusion des femmes enceintes)	Placebo	AVC Evt coronaire	RR 0.80 [0.66 ; 0.96] RR 0.93 [0.81 ; 1.07]
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, ≥ 65% hypertendus	Placebo	IC	OR 0.88 [0.64 ; 1.13]
Bangalore 2008 (46)	Bétabloquant en instauration	Placebo Autres AHT	IC	RR 0,77 [0,60 ; 1,0] RR 1,00 [0,92 ; 1,08]
ARAI				
Law <i>et al.</i> , 2009 (34)	Traitement antihypertenseur, avec recueil des évènements coronariens ou cérébrovasculaires.	Autres AHT	IDM	RR 1,04 [0,94 ; 1,16]
			AVC	RR 0,90 [0,71 ; 1,13]
			IC	RR 1,00 [0,93 ; 1,08]
BPLTTC, 2008 (47)	Traitement antihypertenseur	Autres (≥65 ans) Autres (<65 ans)	MACE	RR 0,89 [0,75 ; 1,05] RR 0,91 [0,81 ; 1,02]
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, ≥ 65% hypertendus	Placebo	IC	OR 0.76 [0.62 ; 0.90]
Bangalore <i>et al.</i> , 2011 (38)	Traitement ARAI	Placebo	IDM	RR 0 ,93 [0,81 ; 1 ,07]
			Angor	RR 0,97 [0,90 ; 1,05]
			AVC	RR 0,91 [0,85 ; 0,98]
			IC	RR 0,85 [0,79 ; 0,92]
		Autre AHT	IDM	RR 1,04 [0,98 ; 1,11]
			Angor	RR 0,87 [0,72 ; 1,06]
			AVC	RR 0,91 [0,80 ; 1,04]
			IC	RR 0,88 [0,80 ; 0,98]
IEC				AVC
Law <i>et al.</i> , 2009 (34)	Traitement antihypertenseur, avec recueil des évènements coronariens ou cérébrovasculaires.	Autres AHT	IDM	RR 0,97 [0,90 ; 1,03]
			AVC	RR 1,06 [0,94 ; 1,20]
			IC	RR 0,98 [0,91 ; 1,06]
Wright et Musini, 2009 (35)	Traitement antihypertenseur, ≥ 70% de patients (PAS>140Hg).	Placebo	IDM	RR 0,81 [0,70 ; 0,94]
			AVC	RR 0,65 [0,52 ; 0,82]
BPLTTC, 2008 (47)	Traitement antihypertenseur	Placebo(≥65 ans) Placebo(<65 ans)	MACE	RR 0,83 [0,74 ; 0,94] RR 0,76 [0,66 ; 0,88]
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, ≥ 65% hypertendus	Placebo	IC	OR 0.72 [0.58 ; 0.84]

Référence	Sélection des essais	Groupe contrôle	Critère principal	Ratio [IC95%]
Diurétiques thiazidiques				
Law <i>et al.</i> , 2009 (34)	Traitement antihypertenseur, avec recueil des évènements coronariens ou cérébrovasculaires.	Autres AHT	AVC	RR 0 ,94 [0,82 ; 1,09]
			IDM	RR 0,99 [0,91 ; 1,08]
			IC	RR 0 ,91 [0,64 ; 1,30]
Wright et Musini, 2009 (35)	Traitement antihypertenseur, ≥ 70% de patients (PAS>140Hg).	Placebo	IDM	RR 0,84 [0,75 ; 0,95]
			AVC	RR 0,63 [0,57 ; 0,71]
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, ≥ 65% hypertendus	Placebo	IC	OR 0.60 [0.47 ; 0.73]
CADTH, 2007 (17)	Diurétiques en instauration	Placebo	IDM	RR 0,78 [0,65 ; 0,94]
			IC	RR 0,45 [0,20 ; 0,89]
			AVC	RR 0,62 [0,50 ; 0,77]
ICa				
Wright et Musini, 2009 (35)	Traitement antihypertenseur, ≥ 70% de patients (PAS>140Hg).	Placebo	IDM	RR 0,77 [0,55 ; 1,09]
			AVC	RR 0,58 [0,41 ; 0,84]
BPLTTC, 2008 (47)	Traitement antihypertenseur	Placebo(≥65 ans) Placebo(<65 ans)	MACE	RR 0,74 [0,59 ; 0,92] RR 0,84 [0,54 ; 1,31]
Costanzo <i>et al.</i> , 2009 (41)	Bras ICa	Autres AHT	IDM	OR 1.00 [0.95 à 1.04]
			AVC	OR 0.85 [0.82 à 0.90]
			IC	OR 1.17 [1.11 à 1.24]
Law <i>et al.</i> , 2009 (34)	Traitement antihypertenseur, avec recueil des évènements coronariens ou cérébrovasculaires.	Autres AHT	AVC	RR 0 ,91 [0,84 ; 0,98]
			IC	RR 1,22 [1,10 ; 1,35]
			IDM	RR 1,00 [0,91 ; 1,10]
Sciaretta <i>et al.</i> , 2010 (45)	Traitement antihypertenseur, ≥ 65% hypertendus	Placebo	IC	OR 0.84 [0.68 ; 0.99]

13.3 Patients à risque cardiovasculaire

Dans l'analyse présentée ci-dessous, les patients à risque cardiovasculaire sont définis par la présence d'au moins un facteur de risque supplémentaire en prévention primaire ou par l'existence d'antécédents cardiovasculaires (prévention secondaire). Les études postérieures à 2005 décrites incluent des populations hétérogènes de patients, qui peuvent être hypertendus ou non.

Les études identifiant précisément l'effet des traitements antihypertenseurs sur une sous-population définie par rapport à un facteur de risque (âge, diabète) ou un antécédent cérébro ou cardiovasculaire (AVC, IDM, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire) sont traitées ultérieurement (13.4, page 58).

13.3.1 Prévention de la mortalité

Les études identifiées après 2005 sur le critère de mortalité concernent les ARAII (Tableau 16). Quelle que soit la méthodologie (méta-analyse ou ECR), elles vont toutes dans le même sens. L'ajout d'un ARAII au traitement habituel d'une population à risque cardiovasculaire ne permet pas de réduire la mortalité toutes causes ou cardiovasculaire de manière significative par rapport à un autre traitement antihypertenseur (toutes autres classes confondues) dans cette population.

Tableau 16 : synthèse des données de mortalité sur une population à risque cardiovasculaire

Référence	Population	Groupe contrôle	Critère	Ratio [IC95%]	Type d'étude
ARAI					
Al Kalhaf <i>et al.</i> , 2009 (48)	Pas d'IC. HTA, insuffisance rénale ou diabète.	Placebo ou autre AHT	Décès TC	OR 0.99 [0.95 à >1].	Méta-analyse
			Décès CV	OR 0.98 [0.94 à 1.04].	
Mochizuki <i>et al.</i> , 2007 (49)	HTA, maladie coronarienne, IC, diabète	Autres AHT	Décès CV	HR 1,03 [0,41 ; 2,60].	ECR Jikei heart Study (n=3 081)

13.3.2 Prévention cardiovasculaire tous types d'événements confondus

Les travaux publiés après 2005, comparant une monothérapie à un placebo ou à un autre traitement antihypertenseur sur des critères combinés d'événements CV, concernent spécifiquement les ARAII et les ICa (Tableau 17).

Sur les 6 ECR analysés incluant des ARAII²⁰, 5 ne montrent aucune différence significative sur un critère combiné par rapport à un placebo (52,53) ou par rapport à un autre traitement antihypertenseur, qu'il soit spécifié (amlodipine (54), ramipril (55)) ou non spécifié (51). Le seul essai mesurant un bénéfice significatif du Valsartan sur les autres traitements antihypertenseurs est de faible qualité méthodologique (49). Cette réduction repose essentiellement sur la réduction significative de trois des composantes nombreuses du critère principal : les AVC/AIT (HR 0,60 [0,38 ; 0,95]), les hospitalisations pour IC (HR=0,53 [IC95% 0,31 ; 0,94] ou pour angor (HR=0,35 [IC95% 0,20 ; 0,58]).

L'essai ASCOT-BPLA (56) compare deux stratégies de traitement : un traitement à base d'ICa (amlodipine) avec adjonction en seconde ligne (49,5% des patients) d'un IEC (perindopril) versus un traitement à base de BB (atenonol) avec adjonction en seconde ligne (54,9% des patients) d'un DIUth à action prolongée (bendrofluméthiazide) chez des patients à risque cardiovasculaire (avec au moins 3 FDR autres que l'HTA). Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le critère principal combinant coronaropathie mortelle ou IDM non mortel (RR=0,90 [IC95% 0,79-1,02]). L'essai a été interrompu après 5,5 ans de suivi. En ce qui concerne les critères secondaires de jugement, une réduction significative a été observée avec le traitement à base d'amlodipine sur la mortalité toute cause (RR=0,89 [IC95% 0,81-0,99]), l'occurrence des AVC mortels ou non (RR=0,77 [IC95% 0,66-0,89]), le nombre d'événements cardiovasculaires et les procédures de revascularisation (RR 0,84 [IC95% 0,78-0,90]) et de la survenue de nouveau diabète (RR 0,70 [IC95% 0,63-0,78]).

²⁰ Trois essais inclus des patients issus de la population japonaise, laquelle est caractérisée par un risque cardiovasculaire faible (49-51).

Tableau 17 : Synthèse des données par classe d'antihypertenseur versus placebo ou autres traitements antihypertenseurs sur une population à risque cardiovasculaire

Référence	Population	Groupe contrôle	Critère combiné	Ratio [IC95%]	Type d'étude
ARAI					
Transcend <i>et al.</i> , 2008 (52)	Patients intolérants aux IEC. Antécédent coronaire ou vasculaire (périphérique ou cérébral) ou diabète avec atteinte organes cibles (HTA =77%)	Placebo	Décès CV, IDM, AVC, hospit pour IC	HR 0,92 [0,81 ; 1,05]	ECR Transcend (n=5 926)
NAVIGATOR 2010 (53)	Patients intolérants au glucose (HTA =78%) - P1 : > 55 ans avec un FDR - P2 : >50 ans avec une maladie CV	Placebo	Décès CV, IDM, AVC ou IC	HR 0,99 [0,86 ; 1,14]	ECR Navigator (n=9 306)
Kasanuki <i>et al.</i> , 2009 (51)	Maladie coronarienne (coronarographie, angor, revasc), HTA, diabète (38%), IDM (38%), AVC (10%)	Candesartan vs autres AHT	Décès CV, IDM, angor instable, IC, AVC, hospitalisation pour AOMI, anévrisme aortique	HR 0,89 [0,76 ; 1,06].	ECR HIJ-CREATE (n=2049)
Mochizuki <i>et al.</i> , 2007 (49)	HTA (88%), maladie coronarienne (34%), insuffisance cardiaque (11%), diabète (20%)	Valsartan vs autres AHT sauf ARAII	Décès CV / AVC / AIT / IDM / hospitalisation pour IC ou angor / anévrisme aortique disséquant / doublement créatinine / décès rénal	HR 0,61 [0,47 ; 0,79].	ECR Jikei heart Study (n=3 081)
Ojihara <i>et al.</i> , 2008 (54)	HTA (100%) + diabète/ AVC/ HVG/ IDM/ protéinurie/ creat<13mg// AOMI	Candesartan vs amlodipine	Décès CV, IDM, AVC, angor, créatinine ² , IECR, dissection aortique, occlusion artère périphérique	HR 1,01 [0,79 ; 1,28]	ECR CASE-J (n=4728)
ONTARGET, 2008 (55)	ECV (IDM ou AVC) ou diabète avec atteinte des organes cibles (HTA=69%)	Telmisartan vs ramipril	Décès CV, IDM, AVC et IC	RR 1,01 [0,94 ; 1,09]	ECR ONTARGET (n=25620)
ICa					
Dahlöf <i>et al.</i> , 2005 (56)	HTA (100%) avec au moins 3 FDR (hors IDM, angor, IC)	Amlodipine vs atenolol	Décès coronarien, IDM	HR 0,90 [0,79 ; 1,02]	ECR ASCOT-BPLA (arrêt prématuré)

P1 : prévention primaire
P2 : prévention secondaire

Trois publications ont étudié l'intérêt d'une bithérapie sur des populations à haut risque cardiovasculaire (55,57,58). L'étude ONTARGET montre que l'ajout d'un ARAII à un IEC n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire.

Dans l'essai ASCOT-BPLA, les investigateurs ont eu recours à la comparaison de différentes stratégies thérapeutiques avec le passage rapide en bithérapie lorsque la cible de PA n'était pas atteinte. A la fin de l'essai, seuls 15% des patients du groupe ICa et 9% des patients du groupe BB sont encore en monothérapie. Par conséquent, elle est parfois interprétée comme l'évaluation d'associations médicamenteuses plutôt que de monothérapies. Cette étude est en faveur de la stratégie de traitement faisant appel à de nouveaux médicaments (ICa et IEC) rapport à d'anciens médicaments (BB et DIUth).

Tableau 18 : Synthèse des données sur association d'antihypertenseurs vs monothérapie ou autre association

Référence	Population	Groupes comparés	Critère combiné	Ratio [IC95%]	Type d'étude
Associations					
ONTARGET, 2008 (55)	ECV (IDM ou AVC) ou diabète avec atteinte des organes cibles	(Telmisartan + Ramipril) vs ramipril	Décès CV, IDM, AVC et IC	RR 0,99 [0,92 ; 1,07]	ECR ONTARGET (n=25620)
Jamerson <i>et al.</i> , 2008 (57)	HTA + (IDM, revasc, artério périphérique, insuffis rénale, HVG, diabète)	(Bénazipril + Amlodipine) vs (Bénazipril + HCTZ)	Décès CV, IDM, AVC, hospit angor, revasc.	HR 0,80 [0,72 ; 0,90]	ECR ACCOMPLISH (n=11506, arrêt prématuré)
Liu <i>et al.</i> , 2005 (58)	HTA + - si <60ans : ECV ou ≥ 2FDR - si <60 ans : ECV ou ≥ 1FDR	(félodipine+HCTZ) vs HCTZ	Décès cardiaque, IDM, IC, revasc.	HR 0,65 [0,47 ; 0,89]	ECR FEVER (n=9711)

13.3.3 Prévention de la fibrillation auriculaire

Trois méta-analyses ont comparé l'efficacité des IEC et des ARAII en termes de prévention de la fibrillation auriculaire (incidence ou récurrence) par rapport au placebo (59-61).

Ces trois méta-analyses (Tableau 19), qui ont inclus respectivement 11 ECR publiés entre 1980 et 2004²¹ (n=56 308), 9 ECR publiés entre 1980 et 2005 (n=74 469) et 26 ECR (n=80 524), suggèrent que chez des patients à haut risque cardiovasculaire, les IEC et les ARAII réduisent significativement le risque de survenue de FA par rapport au placebo. Cette conclusion doit cependant être relativisée.

En effet, d'une part, une hétérogénéité importante des études a été rapportée dans les trois méta-analyses, ce qui en diminue le niveau de preuve et les conclusions qui peuvent en être tirées.

D'autre part, l'étude GISSI (62) incluant des patients avec des antécédents de FA ne démontre pas d'effet préventif des IEC sur la récurrence de FA (étude analysée page 59), ce qui pose la question d'une efficacité potentiellement différente en prévention primaire ou secondaire de FA. Dans l'étude ADVANCE (63), incluant des patients diabétiques (n=11 140) avec ou sans antécédents de FA²², l'effet préventif de l'adjonction d'un traitement par IEC+DIUth sur les nouveaux accès de FA (primaires ou secondaires) n'a pas été démontré.

Enfin, aucune donnée n'a été identifiée concernant les autres classes, ce qui ne permet pas de comparer les ARAII ou les IEC par rapport aux autres traitements sur ce critère de la prévention de la FA.

²¹ L'étude VALUE n'a pas été intégrée dans cette méta-analyse malgré sa publication en 2004.

²² Les patients avec antécédent de FA ne représentent que 7,6% des patients inclus.

Ces limites sur les données disponibles ne permettent pas de conclure à un bénéfice des ARA II et des IEC par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs en termes de prévention de la FA.

Tableau 19 : Synthèse des données par classe d'antihypertenseur versus placebo

Référence	Population	Groupe contrôle	Ratio [IC95%]
ARAI			
Healey <i>et al.</i> , 2005 (59)	HTA, avec ou sans fibrillation auriculaire, cardioversion, IDM	Placebo	HR 0,71 [0,60 ; 0,84]
Anand <i>et al.</i> , 2006 (60)	HTA, IDM, fibrillation auriculaire	Placebo	HR 0,81 [0,62 ; 1,06]
Zhang 2010 (61)	HTA, HVG, diabète II, insuffisance cardiaque, IDM, fibrillation auriculaire, ATCD CV	Placebo	HR 0,69 [0,57 ; 0,83].
IEC			AVC
Healey <i>et al.</i> , 2005 (59)	HTA, avec ou sans fibrillation auriculaire, cardioversion, IDM	Placebo	HR 0,72 [0,56 ; 0,93]
Anand <i>et al.</i> , 2006 (60)	HTA, IDM, fibrillation auriculaire	Placebo	RR 0,75 [0,57 ; 0,99]
Zhang <i>et al.</i> , 2010 (61)	HTA, HVG, diabète II, insuffisance cardiaque, IDM, fibrillation auriculaire, ATCD CV	Placebo	HR 0,68 [0,51 ; 0,91].

13.3.4 Prévention de l'atteinte rénale

Une synthèse des données est présentée dans le Tableau 20.

Une publication propose une méta-analyse réalisée à partir d'essais incluant un bras IEC ou ARAII, sans critères spécifiques d'inclusion des patients bien que l'objectif soit d'étudier la progression de la néphropathie (64). Les résultats sont produits versus placebo ou autres traitement antihypertenseur, sur trois groupes : patients diabétiques, patients non-diabétiques et patients avec ou sans diabète. Par rapport au placebo, cette méta-analyse met en évidence un effet protecteur des bloqueurs du système rénine angiotensine (ARAI ou IEC) en termes de risque d'insuffisance rénale terminale (IRCT) et de doublement de la créatinine que les patients soient diabétiques ou non diabétiques. Cet effet devient non significatif dans les comparaisons avec les autres AHT. Ce résultat est corroboré par la récente méta-analyse de Daien (65) qui ne montre aucune protection particulière des inhibiteurs du SRA par rapport aux autres antihypertenseurs sur la perte de la fonction rénale chez les patients hypertendus sans insuffisance rénale à l'inclusion (OR=1.05 IC95%[0.89 ; 1.25]).

Quatre études ont comparé l'intérêt de certains antihypertenseurs ou associations d'antihypertenseurs dans la prévention de l'atteinte rénale chez les patients hypertendus à risque cardiovasculaire (66-69). Il s'agit principalement d'analyses secondaires réalisées à partir d'essais randomisés.

Les deux études comparant des monothérapies ne permettent pas d'identifier un bénéfice significativement différent d'un diurétique thiazidique par rapport à un IEC ou un ICa quel que soit le stade de l'atteinte rénale initiale et la présence ou non d'un diabète (66), ou un bénéfice significativement différent d'un ARAII par rapport à un IEC (67).

Deux études analysent l'effet d'une bithérapie associant un ARAII (Irbésartan ; Telmisartan) à un IEC (ramipril) par rapport à l'IEC en monothérapie (ramipril). Dans ONTARGET, l'association a augmenté significativement le risque de décès / dialyse / transplantation / doublement de la créatinine (67) malgré une diminution de l'albuminurie (67,69). La filtration glomérulaire a été réduite avec l'association (67). Une troisième étude compare deux bithérapies associant un IEC (bénazipril) avec respectivement un ICa (amlodipine) ou un diurétique thiazidique (HCTZ) (68). Elle montre un bénéfice significatif de l'association BB+ICa sur l'atteinte rénale et sa progression.

Tableau 20 : Synthèse des données sur la prévention rénale

Référence	Population	Groupes	Critère	Ratio [IC95%]	Type d'étude
Monothérapie					
Casas <i>et al.</i> , 2005 (64)	Patients traités par ARAII ou IEC	Placebo	Créatinine x2	0,71 [0,57 ; 0,88]	Méta-analyse 127 essais
		<u>Diabète</u>	IRCT	0,75 [0,66 ; 0,86]	
		<u>Sans diabète</u>	Créatinine x 2	0,78 (0,63 to 0,95)	
			IRCT	0,79 (0,67 to 0,90)	
			Créatinine x 2	0,40 (0,17 to 0,88)	
			IRCT	0,61 (0,41 to 0,88)	
Rahman <i>et al.</i> , 2005 (66)	HTA ≥55 ans et ≥ 1 FDR-CV	Autres AHT	Créatinine x2	0,71 [0,49 ; 1,04]	Analyse secondaire ECR ALLHAT
		<u>Diabète</u>	IRCT	0,87 [0,75 ; 0,99]	
		<u>Sans diabète</u>	Créatinine x 2	1,09 (0,55–2,15)	
			IRCT	0,89 (0,74–1,07)	
			Créatinine x 2	0,51 (0,24–1,10)	
			IRCT	0,80 (0,59–1,08)	
Mann <i>et al.</i> , 2008 (67)	ECV (IDM ou AVC) ou diabète avec atteinte des organes cibles	Chlothardilone vs Lisinopril	Critère combiné (Décès, dialyse ou transplantation)	HR 1,11 [0,88 ; 1,38]	Analyse secondaire RCT ONTARGET
			Chlothardilone vs amlodipine	HR 1,12 [0,89 ; 1,40]	
Mann <i>et al.</i> , 2008 (67)	ECV (IDM ou AVC) ou diabète avec atteinte des organes cibles	Telmisartan vs ramipril	IRCT / créatinine x2 / décès	HR 1,00 [0,92 à 1,09]	Analyse secondaire RCT ONTARGET
			Dialyse / créatinine x2	HR 1,09 [0,89 à 1,34]	
			Dialyse	HR 1,07 [0,72 ; 1,58]	
			Créatinine x2	HR 1,11 [0,88 ; 1,39]	
			Protéinurie	HR 0,83 [0,67 ; 1,04]	
			Filtration glomérulaire	-3,1 vs -2,0 (p<0.0001)	
Daïen <i>et al.</i> , 2012 (65)	Inhibiteur SRA, hypertendu non insuffisant rénal	Autres AHT	Dysfonction rénale (ESRD, créatinine x2, créatinine > seuil)	OR 1,05 [0,89 ; 1,25]	Méta-analyse 6 RCT
Association					
Bakris <i>et al.</i> , 2010 (68)	HTA + (IDM, revasc, artério périphérique, insuffis rénale, HVG, diabète)	Bénazipril + Amlodipine) vs (Bénazipril + HCTZ)	Critère 1 (créatinine x2, dialyse, IRCT) Critère 2 (décès et progression IRC)	HR 0,52 [0,41 ; 0,65] HR 0,73 [0,64 ; 0,84]	Analyse secondaire ECR ACCOMPLISH
Mann <i>et al.</i> , 2008 (67)	ECV (IDM ou AVC) ou diabète avec atteinte des organes cibles	(Telmisartan + Ramipril) vs ramipril	IRCT / créatinine x2 / décès Dialyse / créatinine x2 Dialyse Créatinine x2 Protéinurie Filtration glomérulaire	HR 1,09 [1,01 à 1,18] HR 1,24 [1,01 à 1,51] HR 1,33 [0,92 ; 1,94] HR 1,20 [0,96 ; 1,50] HR 0,76 [0,60 à 0,96] -5,1 vs -2,0 (p<0.0001)	Analyse secondaire ECR ONTARGET
Bakris <i>et al.</i> , 2007 (69)	HTA + ≥55 ans +albuminurie+ diabète ou ECV	(Irbésartan + Ramipril) vs ramipril	Rapport des diminutions d'albuminurie	HR 0,92 [0,71 ; 1,20]	ECR, n=405 IMPROVE

Par ailleurs, la méta-analyse de Navaneethan (11 ECR, n= 991) a évalué l'intérêt de prescrire un antagoniste de l'aldostérone chez des patients avec insuffisance rénale et albuminurie/protéinurie (IRCT exclue) traités par IEC ou ARAII (70). 8 essais sur les 11 incluent des diabétiques. L'adjonction d'un antagoniste de l'aldostérone permet une réduction significative de la protéinurie à 24 heures par rapport aux IEC ou ARAII seuls (-0.80 g/24h [IC95% -1.27 ; -0.33]) sans impact significatif sur la fonction glomérulaire (-0.70 ml/min [IC95% -4.73 ; 3.34]) et avec une augmentation significative des hyperkaliémies (RR=3.06 [IC95% 1.26 - 7.41]).

13.4 Sous-populations particulières

13.4.1 Patient avec antécédent d'AVC

La méta-analyse de Law 2009 (34) confirme l'intérêt d'un traitement par antihypertenseur en prévention secondaire cérébrovasculaire. Elle montre, chez ces patients, une réduction significative des AVC (toutes classes confondues) par rapport au placebo (RR 0,76 [0,67 ; 0,85]). Le bénéfice n'est pas significatif en termes de mortalité toutes causes (RR 0,91 [0,83 ; 1,01]), bien qu'il soit compatible avec ce qui est observé chez les patients sans antécédent vasculaire (RR 0,89 [0,84 à 0,95] ou avec des antécédents coronariens (RR 0,86 [0,81 à 0,90]). Elle ne permet pas de comparer les différentes classes sur cette sous-population.

Depuis 2005, deux essais contrôlés (71,72) et deux analyses secondaires en sous-groupe d'essais contrôlés (73,74) ont été publiés. Une seule de ces publications compare deux traitements actifs (ARAII vs ICa) (72).

Les travaux portent sur des patients avec antécédent d'AVC avec une proportion importante et cependant variable d'hypertendus dans les groupes. Les 2 études comparant un traitement actif à un placebo portent sur un ARAII (telmisartan) et un IEC (périndopril). Elles souffrent de limites importantes qui diminuent la portée des résultats décrit ci-dessous.

- L'étude PROFESS²³ évalue l'intérêt de l'ajout précoce d'un ARAII (telmisartan 80 mg/j) au traitement post-AVC. La comparaison du groupe ARAII au groupe placebo ne montre aucune différence significative en termes de récurrence d'AVC (HR=0,95, [IC95% 0,86 - 1,04], NS) (71). Aucune des analyses réalisées sur les critères secondaires n'est significative : décès CV ; IDM ; incidence ou aggravation d'une IC (HR=0,94 [IC95% 0,87 - 1,01], NS) ; incidence d'un diabète (HR=0,82 [IC95% 0,65 - 1,04], NS). Quatre autres critères ont fait l'objet d'une analyse *a posteriori* (score de Rankin, indice de Barthel, MMSE et démences) ; aucune différence significative n'a été observée (73). Dans cette étude, la baisse observée de la PA est faible, probablement du fait d'une plus grande utilisation d'autres antihypertenseurs dans le groupe placebo. L'efficacité des traitements antihypertenseurs associés n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des résultats observés.

²³ L'étude PROFESS inclut 20 332 patients avec antécédents d'AVC ischémique de moins de 90 jours, avec un suivi de 2,5 ans. Les patients hypertendus représentent 74% de l'échantillon (PA moyenne à l'inclusion 144/84 mm Hg). Tous les patients inclus reçoivent un traitement antihypertenseur dont le choix est laissé à la discrétion du prescripteur.

- L'analyse secondaire de l'étude PROGRESS²⁴ compare un IEC (périndopril 4 mg seul ou en association avec l'indapamide 2,5 mg dans 58% des cas) par rapport à placebo en étudiant spécifiquement l'impact de l'origine des patients (asiatiques et caucasiens) (74). Après 3,9 ans, une réduction significative des événements cardiovasculaires (décès CV, IDM et AVC) a été observée avec l'association IEC + DIU dans les deux sous-populations de patients : asiatiques (HR=0,62 [IC95% 0,51 - 0,77]) et caucasiens (HR=0,80 [IC95% 0,69 - 0,93]). Le groupe IEC seul ne permet pas d'observer de différence significative. Ces résultats confortent ceux de l'étude princeps et confirment l'efficacité de l'adjonction d'un diurétique à un IEC.

L'essai ouvert randomisé MOSES²⁵ compare un ARAII (eprosartan 600 mg) à un ICa (nitrendipine 10 mg) (72). Une réduction significative des événements cardio et cérébrovasculaires, mesurés par un critère combiné (décès, IDM, AVC et insuffisance cardiaque) a été observée (IDR²⁶=0,79 [IC95% 0,66 - 0,96], p=0,014).

Les faiblesses méthodologiques des études confèrent à leurs résultats un faible niveau de preuve. En conséquence, aucune conclusion quant à une efficacité spécifique des ARA II ou des IEC en prévention secondaire des AVC n'est possible.

13.4.2 Patients avec fibrillation auriculaire

Un essai (62) et une méta-analyse (75) ont été publiés depuis 2005. L'essai GISSI²⁷ compare un ARAII (valsartan 320 mg) à placebo : après un an de traitement, les récurrences de FA n'ont pas été significativement diminuées par le traitement (HR=0,98 [IC95% 0,85 - 1,14], NS). La méta-analyse inclut des ECR comparant un ARAII ou un IEC à un traitement actif ou placebo, chez des patients avec ou sans antécédent de FA (75). Elle conclut que le traitement par IEC ou ARAII diminue le risque d'une nouvelle FA (RR=0,80 [IC95% 0,70 - 0,92]) ou d'une récurrence de FA (RR=0,64 [IC95% 0,48 - 0,84]).

13.4.3 Patients coronariens

► Pathologie coronaire

Toutes les études sont réalisées par-dessus le traitement habituel. Cinq études ont été réalisées versus placebo et deux études comparent différentes classes thérapeutiques (51,76) ; compte-tenu de la qualité méthodologique de ces dernières et de leur faible niveau de preuve (études ouvertes réalisées chez des patients japonais, avec critère principal combiné contenant 7 à 9 critères différents) elles ne seront pas développées dans ce rapport (Tableau 21).

Les résultats publiés depuis 2005 concernent principalement les IEC : 2 méta-analyses sur des patients coronariens sans insuffisance cardiaque (77,78) et 1 analyse secondaire sur les données d'un essai randomisé (79). Les deux méta-analyses rapportent une réduction significative sur la plupart des critères étudiés : décès toutes causes ou cardiovasculaires, AVC, IDM (cf. tableau ci-dessous).

²⁴ L'étude PROGRESS inclut 6 105 patients avec antécédents d'AVC ischémique, hémorragique ou transitoire dans les 5 ans, avec un suivi de 2,5 ans. Les patients hypertendus représentent 80% de l'échantillon (PAS moyenne à l'inclusion 147/86 mm Hg). Le traitement antihypertenseur pré-existant a été poursuivi sans modification. Cela concerne 50% des patients dans les différents groupes actifs ou placebo. Les autres traitements (ex: antiplaquétaires) ont également été poursuivis.

²⁵ Il s'agit d'une étude ouverte, incluant 1 405 patients hypertendus avec antécédents cérébrovasculaires (AIT, AVC ischémiques ou hémorragiques) sur une période de suivi de 2,5 ans.

²⁶ Rapport standardisé d'incidence (*Incidence density ratio*), qui tient compte des événements récurrents

²⁷ Essai randomisé en double aveugle, incluant 1 442 patients avec plus de 2 accès de fibrillation auriculaire dans les 2 mois précédents l'inclusion dans l'étude GISSI-AF.

Une étude a été publiée depuis 2005 sur l'intérêt des ARAII chez des patients coronariens. L'essai TRANSCEND portant sur des patients à haut risque cardiovasculaire décrit page 44. Aucune différence significative versus placebo n'est observée sur le critère principal²⁸ (HR=0.92 [IC95% 0.81 - 1.05], p=0.216).

Une analyse secondaire a été réalisée sur les ICa, sur les patients hypertendus de l'essai ACTION. Elle conclut à l'absence de bénéfice chez les patients coronariens hypertendus et à un faible bénéfice chez les coronariens normotendus (80).

Tableau 21 : Synthèse des données chez des patients coronariens par antihypertenseur versus placebo

Référence	Population	Critère principal	Ratio [IC95%]	Type d'étude
ARAII				
Baker <i>et al.</i> , 2009 (77)	Patient coronarien stable et fonction ventriculaire gauche conservée (IC exclue).		Cf. essai TRANSCEND p.48	Méta-analyse 1 essai
IEC				
Baker <i>et al.</i> , 2009 (77)	Patient coronarien stable et fonction ventriculaire gauche conservée (IC exclue)	décès CV	RR 0,83 [0,70 ; 0,98]	Méta-analyse 6 essais, n=32 210 2 essais pour critère combiné
		décès TC	RR 0,87 [0,81 ; 0,94]	
		AVC	RR 0,78 [0,63 ; 0,97]	
		IDM non fatal	RR 0,83 [0,73 ; 0,94]	
		Critère combiné (Décès CV, AVC, IDM)	RR 0,85 [0,72 ; 1,01]	
Danchin <i>et al.</i> , 2006 (78)	Patients coronariens sans IC	Décès TC	OR 0.86 [0.79 ; 0.93]	Méta-analyse 7 essais, N=33 960
		DC CV	OR 0.81 [0.73 ; 0.90]	
		IDM	OR 0.82 [0.75 ; 0.89]	
		AVC	OR 0.77 [0.66 ; 0.88]	
		IC	OR 0.76 [0.66 ; 0.88]	
		Angor instable	OR 0.97 [0.89 ; 1.07]	
	Diabète incident	OR 0.77 [0.68 ; 0.88]		
Bertrand <i>et al.</i> , 2007 (79)	Patient coronarien et fonction ventriculaire gauche conservée (FEVG ≥ 40%).	Critère combiné (décès CV, IDM, arrêt cardiaque)	HR 0,84 [0,72 ; 0,99]	Analyse secondaire ECR Europa
ICa				
Lubsen <i>et al.</i> , 2005 (80)	HTA + coronarien (Angor stable, IDM, lésions coronaires, une épreuve d'effort positive)	Décès, IDM, angor, IC, revascularisation périphérique	RR 1,07 [0,88 ; 1,30]	Analyse secondaire (hypertendus =52% total) ECR ACTION

► Patients avec antécédent d'infarctus du myocarde

La méta-analyse de Law 2009 montre un bénéfice des BB chez les patients avec antécédents d'IDM récent (1 à 4 mois) (RR=0,69 [IC95% 0,62 - 0,76]) plus important que le bénéfice observé pour les autres traitements antihypertenseurs (RR=0,85 [IC95% 0,79 - 0,91]). Cet effet protecteur supérieur des BB disparaît ensuite et s'aligne sur les autres antihypertenseurs (RR=0,87 [IC95% 0,71 - 1,06]).

²⁸ Critère combiné : décès CV, IDM, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Deux analyses secondaires ont été publiées sur les données de l'essai randomisé en double aveugle VALIANT (81) et de l'essai randomisé ouvert INVEST (82) (Tableau 22). La première conclut à l'absence de supériorité à 2 ans du Valsartan seul ou en association avec le captopril sur la récurrence d'IDM par rapport à un traitement par captopril seul (81). La seconde conclut à l'absence de supériorité à 2 ans du verapamil sur l'atenonol en termes de survenue d'un ECV (critère combiné) (82). Aucune différence n'a été observée sur les composants du critère combiné définis en tant que critères secondaires.

Tableau 22 : Synthèse des données chez des patients avec antécédent d'IDM

Référence	Population	Groupes	Critère	Ratio [IC95%]
Mc Murray <i>et al.</i> , 2006 (81)	Antécédent d'IDM avec fonction ventriculaire gauche altérée ou IC (HTA=55%)	Valsartan 320 mg vs Captopril 150mg	IDM (fatal ou non)	HR 0,97 [0,89 ; 1,05]
		(Valsartan 160 mg + Captopril 150mg) vs Captopril 150mg		HR 0,96 [0,89 ; 1,05]
Bangalore <i>et al.</i> , 2008 (82)	HTA, plus de 50 ans, antécédents d'IDM	Verapamil vs atenonol	Critère combiné (décès TC, IDM, AVC)	HR 0,94 [0,83 ; 1,06]
			Décès TC	HR 1,01 [0,87 ; 1,16]
			IDM	HR 0,97 [0,80 ; 1,18]
			AVC	HR 0,81 [0,59 ; 1,10]

► Patients avec Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)

Depuis la publication de l'étude LIFE (83) aucune étude de haut niveau de preuve, dont l'objectif était d'évaluer spécifiquement l'efficacité des antihypertenseurs chez les patients avec HVG n'a été publiée.

13.4.4 Patients diabétiques

Depuis 2005, 10 publications ont été identifiées sur la problématique des patients diabétiques hypertendus : 3 méta-analyses (84-86) ; 4 essais randomisés (87-90) ; 4 analyses secondaires de données d'essais randomisés (91-94).

► La prévention de la mortalité

Les 3 méta-analyses étudient l'effet des bloqueurs du système rénine angiotensine versus placebo ou autre traitement antihypertenseur chez des patients atteints de néphropathie (84-86). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence que ce soit en termes de mortalité toutes causes ou de mortalité cardiovasculaire (cf. Tableau 23). Les 2 autres études publiées se rapportent à des bithérapies. L'essai ADVANCE montre une réduction significative des décès toutes causes et cardiovasculaires (critères secondaires) avec l'association péridopril et indapamide versus placebo, avec une différence de PA de 5,6 / 2,2 mmHg entre les groupes (87). L'analyse secondaire de l'essai ACCOMPLISH ne permet pas de distinguer l'association du bétazépril au diurétique HCTZ de l'association du bétazépril à l'amlodipine (91).

► La prévention cérébro et cardiovasculaire

La méta-analyse de Balamuthulamy (85) démontre qu'un traitement par ARAII ou IEC permet de réduire de manière significative la survenue d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo chez des patients atteints de néphropathie diabétique. En revanche, elle ne permet pas de conclure à un bénéfice supérieur en prévention cardiovasculaire des bloqueurs du système rénine angiotensine par rapport aux autres antihypertenseurs chez des patients atteints de néphropathie (diabétique ou non).

La méta-analyse de Reboldi (95), centrée sur les patients diabétiques, montre que le traitement anti-hypertenseur réduit le risque d'AVC (RR=0,91 [IC95% 0,84 - 0,99]) et d'IDM (RR=0,84 [IC95% 0,76 - 0,93]) par rapport au placebo, mais ne permet pas de comparer les classes. Deux études ont été identifiées chez des patients diabétiques ; elles se rapportent à des bithérapies (87,91). Les deux dernières études décrites dans le Tableau 23 ne seront pas commentées en raison de leur faible niveau de preuve (92,93).

L'essai ADVANCE observe une réduction non significative sur son critère principal avec l'association périndopril et indapamide versus placebo (87). Ce critère très large associe des événements macrovasculaires et microvasculaires de moindre pertinence clinique (décès CV, AVC fatal ou non, IDM, néphropathie et rétinopathie). Cette absence de différence a été confirmée dans l'analyse des critères secondaires (composants du critère principal). Une analyse secondaire en sous-groupe de l'essai ADVANCE, identifiant le stade de l'insuffisance rénale par la mesure de la fonction glomérulaire, montre que l'efficacité du traitement sur les événements CV majeurs (décès CV, IDM, AVC) n'est pas influencée par le stade de l'atteinte rénale (96).

L'analyse secondaire réalisée sur les patients diabétiques de l'essai ACCOMPLISH (91) (n=6 946, dont 41% avec des antécédents d'événements CV) montre qu'une bithérapie fondée sur le benazepril aura un bénéfice sur la prévention cardiovasculaire supérieur si cet IEC est associé à l'amlodipine plutôt qu'à l'HCTZ (HR=0,79 [IC95% 0,68 - 0,92]). Ce bénéfice observé sur un critère principal combiné large (décès CV, IDM, AVC, hospitalisation pour angor, revascularisation, arrêt cardiaque) n'est pas confirmé dans l'analyse d'un critère secondaire plus restreint (décès CV, IDM et AVC).

► La prévention de l'insuffisance rénale

La synthèse des données est présentée dans le Tableau 23.

Les méta-analyses de Strippoli et de Sarafadis étudient l'effet des bloqueurs du système rénine angiotensine chez des patients atteints de néphropathie diabétique (84,86). Elles confirment le bénéfice des ARAII et des IEC en termes de prévention des atteintes rénales, mesuré notamment par une réduction significative du risque d'insuffisance rénale terminale ou de doublement de la créatinine. L'étude ROADMAP (90) confirme la diminution de l'excrétion d'albumine urinaire (apparition d'une microalbuminurie), mais pas l'effet protecteur sur la fonction rénale de l'olmesartan par rapport au placebo chez des patients diabétiques. En effet, la perte de filtration glomérulaire est significativement supérieure sous olmesartan (4,9 mL/min/1,73m²) à ce qu'elle est sous placebo (1,0 mL/min/1,73m², p<0,001). Cette absence de bénéfice pourrait s'expliquer par le fait que les patients avaient à l'inclusion une fonction rénale normale.

Les trois dernières études présentées dans le Tableau 23 ne seront pas commentées en raison de leur niveau de preuve insuffisant et de leur faible pertinence clinique (88,89,94).

Tableau 23 : Synthèse des données sur la prévention de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques

Référence	Population	Groupes	Critère	Ratio [IC95%]	Type d'étude
Mortalité					
Strippoli <i>et al.</i> , 2006 (84)	Patients avec néphropathie diabétique	IEC vs pbo	Décès TC	RR=0,91 [0,71 ; 1,17]	Méta-analyse, 49 études
		ARAII vs pbo		RR= 0,99 [0,85 ; 1,17]	
		ARAII vs IEC		RR=0,92 [0,31 ; 2,78]	
Sarafadis <i>et al.</i> , 2008 (86)	Patients avec néphropathie diabétique	ARAII vs (placebo ou autre AHT)	Décès TC	HR 0,99 [0,85 ; 1,16].	Méta-analyse, 24 études
		IEC vs (placebo ou autre AHT)		HR 0,96 [0,85 ; 1,09]	
Balamuthusamy <i>et al.</i> , 2008 (85)	Patients avec néphropathie	bloqueurs du système rénine angiotensine (ARAII ou IEC) vs placebo	Décès TC Décès CV	HR 0,94 [0,84 ; 1,07] HR 0,94 [0,78 ; 1,04]	Méta-analyse, 25 études Hétérogénéité
		Vs autres AHT	Décès TC Décès CV	HR 0,62 [0,29 ; 1,32] HR 0,65 [0,39 ; 1,06]	Pas d'hétérogénéité
ADVANCE, 2007 (87)	Patients ≥55 ans et diabète II avec maladie coronaire ou ≥1 FDR associé (HTA 69%)	(périndopril + indapamide) vs placebo	Décès TC Décès CV	HR 0,86 [0,75 ; 0,98] HR 0,82 [0,68 ; 0,98]	Essai randomisé double aveugle (n=11,140 sur 4,3 ans)
Weber <i>et al.</i> , 2010 (91)	Patients HTA+ diabète	bénazipril + amlodipine vs benazepril + HCTZ	Décès TC	HR 1,02 [0,80 ; 1,29]	Analyse en sous-groupe (diabétiques) de l'essai ACCOMPLISH (n=6946 sur 30 mois)
Prévention cérébro et cardiovasculaire					
Balamuthusamy <i>et al.</i> , 2008 (85)	Patients avec néphropathie	bloqueurs du système rénine angiotensine (ARAII ou IEC) vs placebo	ECCV IDM IC AVC	HR 0,84 [0,65 ; 0,97] HR 0,78 [0,65 ; 0,97] HR 0,74 [0,58 ; 0,95] HR 0,95 [0,76 ; 1,20]	Méta-analyse, 25 études Hétérogénéité
		bloqueurs du système rénine angiotensine (ARAII ou IEC) vs autre AHT	ECCV IDM IC AVC	HR 1,03 [0,99 ; 1,08] HR 0,97 [0,89 ; 1,06] HR 1,01 [0,91 ; 1,02] HR 1,12 [1,00 ; 1,27]	Pas d'hétérogénéité
Reboldi <i>et al.</i> , 2011 (95)	Patients diabétiques traité par un antihypertenseur	Placebo	AVC IDM AVC IDM	HR 0,91 [0,84 ; 0,99] HR 0,84 [0,76 ; 0,93] HR 0,97 [0,90 ; 1,05] HR 0,99 [0,81 ; 1,22]	Méta-analyse, 31 essais
		Traitement actif			
ADVANCE, 2007 (87)	Patients ≥55 ans et diabète II avec maladie coronaire ou ≥1 FDR associé	(périndopril 4mg+ indapamide 1.25mg) versus placebo	Combiné (décès CV, AVC, IDM, néphropathie, rétinopathie)	HR 0,91 [0,83 ; 1,00]	Essai randomisé double aveugle (n=11,140 sur 4,3 ans)

Référence	Population	Groupes	Critère	Ratio [IC95%]	Type d'étude
Prévention cérébro et cardiovasculaire (suite)					
Weber <i>et al.</i> , 2010 (91)	Patients HTA+ diabète	amlodipine + bédazipril vs amlodipine + HCTZ	Combiné 1 (C2+ hospit pour angor, revasc, arrêt cardiaque) Combiné 2 (décès CV, IDM, AVC)	HR 0,79 [0,68 ; 0,92] HR 0,84 [0,68 ; 1,03]	Analyse en sous-groupe (diabétiques) de l'essai ACCOMPLISH (n=6946 sur 30 mois)
Daly <i>et al.</i> , 2005 (93)	Patients diabétiques avec maladie coronaire (HTA=39%)	Périndopril (8 mg) vs placebo	Combiné (décès CV, IDM, arrêt cardiaque) Décès CV, IDM, AVC	HR 0,81 [0,62 ; 1,07] HR 0,86 [0,66 à 1,11]	Analyse en sous-groupe (diabétiques) de l'essai EUROPA
Protection rénale et incidence du diabète					
Strippoli <i>et al.</i> , 2006 (84)	Patients avec néphropathie diabétique	IEC vs pbo	Créatinine x2 IRCT Micro à macro-alb Macro à micro-alb	RR=0,68 [0,47 ; 1,00] RR=0,60 [0,39 ; 0,93] RR=0,45 [0,29 ; 0,69] RR=3,06 [1,76 ; 5,35]	Méta-analyse, 49 études
		ARAI vs pbo	Créatinine x2 IRCT Micro à macro-alb Macro à micro-alb	RR=0,79 [0,67 ; 0,87] RR=0,78 [0,67 ; 0,91] RR=0,49 [0,32 ; 0,75] RR=1,42 [1,05 ; 1,93]	
		ARAI vs IEC	Créatinine x2 IRCT Micro à macro-alb Macro à micro-alb	ND ND NS, 1 essai NS, 1 essai	
Sarafadis <i>et al.</i> , 2008 (86)	Patients avec néphropathie diabétique	ARAI vs (placebo ou autre AHT)	Créatinine x2 IRCT	HR 0,79 [0,68 ; 0,91] HR 0,78 [0,67 ; 0,91]	Méta-analyse, 24 études
		IEC vs (placebo ou autre AHT)	Créatinine x2 IRCT	HR 0,71 [0,56 ; 0,91] HR 0,70 [0,46 ; 1,05]	
Haller <i>et al.</i> , 2011 (90)	Patients diabétiques	Olmesartan vs pbo	Temps jusqu'à la microlalbuminurie Perte de FG	HR 0,77 [0,63 ; 0,94] 4.9 vs 1.0mL/min/1.73m ² (p<0.001)	Essai randomisé, double aveugle (n=4 447 sur 3,2 ans)
ADVANCE, 2007 (87)	Patients ≥55 ans et diabète II avec maladie coronaire ou ≥1 FDR associé	(périndopril + indapamide) versus placebo	Rétinopathie Néphropathie	HR 1,01 [0,82 ; 1,15] HR 0,82 [0,68 ; 1,01]	Essai randomisé double aveugle (n=11,140 sur 4,3 ans)
Winkelmayer <i>et al.</i> , 2006 (94)	Diabète 2 avec albuminurie et insuffisance rénale en prévention primaire	Losartan 50 à 100 mg vs placebo	Combiné (créatinine x2, IRCT et décès) Groupe 57 à 65 ans	HR 0,84 [0,72 -0,98] HR 0,68 [0,53 ; 0,87]	Analyse en sous-groupe (classes d'âge) a posteriori (ECR RENAAL)

Référence	Population	Groupes	Critère	Ratio [IC95%]	Type d'étude
Protection rénale et incidence du diabète (suite)					
Bakris <i>et al.</i> , 2008 (88)	HTA, diabète 2, albuminurie	(bénazipril + amlodipine) vs (bénazipril + HCTZ)	% variation albumine urinaire	Non infériorité B+A=-40.5% B+HCTZ=-72.1%	Essai randomisé double aveugle GUARD (n=332 sur 1 an)
Barnett, 2006 (89)	HTA traitée + Diabète 2 avec albuminurie	Telmisartan 40mg vs Enalapril 10mg	Variation de filtration glomérulaire	Non infériorité -3.1ml/min/1.73m ² [-7.6 ; 1.6]	Essai randomisé double aveugle DETAIL (n=250 sur 5 ans)

13.4.5 Sujets très âgés (> 80 ans)

Depuis 2005, l'efficacité d'un traitement antihypertenseur chez les sujets très âgés (> 80 ans) a donné lieu à 4 publications : 2 méta-analyses (97,98), 1 essai randomisé (99) et une analyse secondaire sur un sous-groupe d'essai randomisé (100). Les travaux cités sont tous versus placebo ; aucune donnée permettant de comparer différentes classes sur cette population n'a été identifiée.

► Effet sur la mortalité toutes causes

L'essai randomisé HYVET (99), qui inclut des patients très âgés (plus de 80 ans) avec une PAS $\geq$ 160mmHg et à haut risque cardiovasculaire²⁹. Arrêté sur une analyse intermédiaire pour efficacité, cet essai montre une réduction significative de la mortalité toutes causes sous indapamide 1,5 mg (associé au perindopril en seconde ligne si PAS $\geq$ 150mmHg, ce qui concerne 75% des patients) versus placebo (HR 0,79, IC95% [0,65 ; 0,95], p=0,02). La mortalité était cependant un critère secondaire de jugement ; le résultat final n'était pas significatif pour le critère primaire (AVC).

Deux méta-analyses récentes (97,98) ne montrent aucun impact significatif d'un traitement antihypertenseur chez les patients de plus de 80 ans sur le critère de mortalité toutes causes par rapport au placebo (Musini³⁰ : RR 1,28 ; IC95% [0,94 ; 1,75] ; Bejan-Angoulvant : RR 1,06, IC95% [0,89 ; 1,25]). Cependant ces méta-analyses présentent une forte hétérogénéité sur ce critère, ce qui rend leur interprétation difficile. Bejan-Angoulvant (98) suggère, à partir d'une méta-régression, que cette hétérogénéité pourrait être expliquée par les différences de charge thérapeutique entre les essais (la réduction de la mortalité est atteinte dans les essais qui ont la charge thérapeutique la plus faible).

► La prévention cérébro et cardiovasculaire des sujets âgés

En termes de prévention des AVC, les deux méta-analyses de Musini (97) et Bejan-Angoulvant (98) concluent à une réduction significative du risque d'AVC de 35% dans les bras actifs versus placebo (Musini : RR=0,66, IC95% [0,68 ; 0,77] ; Bejan-Angoulvant : RR=0,65, IC95% [0,52 ; 0,83]).

Deux études sur la prévention des AVC chez les personnes très âgées ont été analysées. L'essai HYVET (99) compare l'indapamide 1,5mg (+ perindopril pour 75% des patients) au placebo. Le bras traitement actif est associé à une réduction non significative des AVC fatals et non fatals (HR=0,70 IC95% [-1 ; 0,51], p=0,06). L'analyse en sous groupe sur les patients hypertendus de plus de 80 ans de l'étude SCOPE (100) comparant le candesartan aux autres traitements antihypertenseurs³¹, ne met pas en évidence de différence significative sur les AVC non fatals (HR=0,83 IC95% [0,51 ; 1,35], NS).

²⁹ 12% des patients inclus sont en prévention secondaire. L'essai rapport un taux de 17% de décès cardiovasculaires par an.

³⁰ La méta-analyse de Musini inclut des patients de plus de 60 ans et propose une analyse spécifique du sous-groupe des plus de 80 ans. L'analyse de ce sous-groupe présente une hétérogénéité, surtout sur le critère de mortalité toutes causes.

³¹ SCOPE inclut 4937 patients âgés de 70 et plus, avec une PAS entre 160 mm Hg et 179 mm Hg et une PAD entre 90 mm Hg et 99 mm Hg présentant une fonction cognitive normale. Ils étaient initialement randomisés en un groupe actif (candesartan 8 mg) ou placebo. Suite à la parution des résultats de SYST-EUR, tous les patients du groupe contrôle devaient recevoir un traitement antihypertenseur (DIU, ICa, BB).

En termes de prévention cardiovasculaire (critères secondaires), l'essai HYVET (99) observe dans le bras actif une réduction de 23% des décès cardiovasculaires ($P = 0.06$) et une réduction significative de 64% sur l'insuffisance cardiaque (IC95% [42% ; 78%] ; $P < 0.001$). La méta-analyse de Béjan-Angoulvant (98) confirme, chez les patients âgés d'au moins 80 ans, un bénéfice majeur du traitement antihypertenseur en termes d'insuffisance cardiaque (RR=0,50 IC95% [0,33 à 0,76]).

► La prévention des démences et des troubles cognitifs chez les sujets âgés hypertendus

Depuis 2005, l'intérêt des antihypertenseurs dans la prévention des démences et des troubles cognitifs chez les sujets âgés hypertendus a donné lieu à la publication de 4 méta-analyse (101-104) et de deux analyses secondaires d'essais randomisés (102,103). Une seule étude présente un résultat comparant deux classes (103). Une méta-analyse récente a été réalisée sans critère d'inclusion sur l'âge des patients inclus dans les études sélectionnées (105).

Toutes ces études ont évalué l'effet des traitements sur des durées relativement courtes (2 à 4 ans de suivi) au vu des critères évalués.

Concernant la démence, la méta-analyse la plus récente de la Cochrane Collaboration (101) n'a pas permis de montrer d'effet significatif d'un traitement antihypertenseur par rapport à placebo (OR=0,89 IC95% [0,74 ; 1,07], NS). Elle inclut des essais menés sur des hypertendus sans antécédent cérébrovasculaire (4 essais, $n=15\,936$) traitant la démence comme critère secondaire ; elle n'inclut pas l'essai PROGRESS³². Une méta-analyse antérieure, incluant des essais différents (4 essais, $n=16\,595$)³³ (102) rapporte une réduction des démences de 13% (HR=0,87 IC95% [0,76 ; 1,00], $p=0,045$) mais le niveau de preuve de cette méta-analyse est faible³⁴.

L'analyse en sous groupe de l'essai HYVET (102), réalisée sur des patients de plus de 80 ans avec au moins une évaluation par le MMSE³⁵ après l'inclusion, ne montre pas de différence significative sur la mesure de la démence entre le bras indapamide ($\pm$ périndopril) et le bras placebo (HR=0,86 IC95% [0,67 ; 1,09], NS).

Concernant les troubles cognitifs, la méta-analyse de Anderson (8 essais, $n=53\,520$) ne permet pas de conclure à un bénéfice significatif du traitement antihypertenseur versus placebo en termes d'atteinte cognitive (HR=0,98 [IC95% 0,92 - 1,04], NS) ou de déclin cognitif (HR=0,97 [IC95% 0,91 - 1,03], NS) (103). D'autres travaux ont été identifiés, mais finalement non inclus dans l'analyse en raison de leur faible niveau de preuve (103,104).

En conclusion, bien que les données épidémiologiques disponibles montrent que l'augmentation de la pression artérielle et l'âge sont des facteurs de risque majeurs de l'apparition de la démence ou des troubles cognitifs, les données disponibles ne permettent pas de confirmer le bénéfice des traitements antihypertenseurs chez les patients âgés sur ces critères, peut-être pour des raisons méthodologiques³⁶.

³² Une actualisation de cette méta-analyse a été réalisée dans le cadre de cette évaluation en ajoutant l'essai PROGRESS (5 essais, $n=21\,532$), sans modification des conclusions (RR=0.89 IC95% [0,79 ; 1,02]). Cette méta-analyse est disponible en annexe sur le site de la HAS.

³³ La méta-analyse de McGuinness (101) inclut les essais SCOPE, Syst-Eur, SHEP, HYVET. La méta-analyse de Peters inclut PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET (102).

³⁴ Le niveau de preuve est jugé faible en raison de la non inclusion de l'étude SCOPE, seule étude ayant les fonctions cognitives comme objectif. De plus, l'intervalle de confiance comprend 1, ce qui est compatible avec une absence d'effet.

³⁵ La mesure des fonctions cognitives sur le MMSE est insensible aux altérations des fonctions exécutives qui sont précocement altérées dans les démences avec participation vasculaire

³⁶ La méta-analyse de Chang-Quan (105), qui inclut des patients de tous âges, aboutit à la même conclusion. Le risque de démence n'est pas significativement diminué chez les patients ayant un traitement anti-hypertenseur par rapport aux patients sans traitement antihypertenseur (RR=0.87 IC95% [0.76 ; 1.01]). De même, aucun impact statistiquement significatif n'a pu être mis en évidence sur le déficit cognitif léger (RR=0.97 IC95% [0.92 ; 1.03]) ou le déclin cognitif (RR=0.97 IC95% [0.91 ; 1.03]).

L'effet des AHT sur l'apparition de la démence et des troubles cognitifs est difficile à évaluer, principalement en raison de la durée de suivi limitée des essais (2 à 4 ans de suivi) inadaptée à l'évolution d'un processus de long terme. Le manque de sensibilité des instruments de mesure des fonctions cognitives (MMSE) aux altérations des fonctions exécutives qui sont précocement altérées dans les démences avec participation vasculaire peut également être mis en cause.

Cependant, l'HTA est un facteur de risque de démence principalement lorsqu'elle apparaît à l'âge moyen de la vie ; l'impact du traitement des sujets âgés peut alors être limité.

14 Discussion et limites

14.1 Discussion

Les essais et les méta-analyses publiés depuis 2005 n'ont pas révolutionné les connaissances concernant le traitement par antihypertenseurs des patients à risque cardiovasculaire élevé. Il est vrai que les essais historiques comparant un traitement actif à un seul placebo n'ont pas pu être répliqués, puisqu'ils avaient démontré un avantage du traitement en termes de morbidité et mortalité chez des patients considérés comme hypertendus. La définition de l'hypertension dans les essais historiques fait que les patients avaient généralement des valeurs de PA nettement plus élevées que 140 / 90 mmHg.

Les essais réalisés depuis ont donc soit comparé des traitements actifs soit testé l'addition d'un traitement actif à un traitement de base. On a vu apparaître, dès avant 2005, des essais ciblant des patients à risque cardiovasculaire mais ne correspondant pas forcément à la définition de l'hypertension. Ces essais n'ont pas défini de cible de PA à atteindre et ont généralement testé un traitement contre placebo, en addition aux traitements déjà présents. Un grand nombre de ces essais testent l'efficacité des ARAII. En revanche, malgré le nombre sans cesse croissant d'associations fixes mises sur le marché et la tendance à utiliser une association dès la 2^{ème} ligne de traitement, voire en 1^{ère} ligne, peu d'essais ont finalement évalué l'efficacité des associations et aucun n'a été identifié en instauration de traitement.

De nouvelles méta-analyses ont été publiées, soit sur des problématiques non encore explorées par cette technique, soit en tant que mise à jour de méta-analyses antérieures. De nouvelles connaissances ont ainsi émergé et des estimations d'effets plus précises ont été proposées. Malgré ce constat en demi-teinte, on peut dégager quelques points marquants, à la réserve près que les données d'efficacité sont issues d'essais protocolisant des stratégies thérapeutiques (essais en add-on ; adjonction d'un autre médicament en 2^{nde} ligne, etc.) ce qui limite la possibilité d'attribuer l'efficacité observée au seul traitement de 1^{ère} ligne (cf. Limites des publications analysées, page 73).

L'efficacité en morbi-mortalité d'un traitement antihypertenseur est-elle démontrée versus placebo ?

Des données d'efficacité en morbi-mortalité versus placebo sont disponibles pour les 5 classes d'antihypertenseurs évaluées. Les méta-analyses étudiant l'effet des traitements antihypertenseurs sur la morbi-mortalité des hypertendus (sans sélection des essais inclus sur un profil de patient spécifique) démontrent l'efficacité en morbi-mortalité du traitement antihypertenseur versus placebo.

Les données présentées ci-dessous versus placebo ne peuvent pas être interprétées en termes de comparaison de classes. Depuis leur mise sur le marché, les DIU et les BB ont été davantage évalués versus placebo que les IEC, les ICa et les ARaII. Les preuves d'un effet de ces dernières classes d'antihypertenseurs par rapport au placebo sont donc essentiellement indirectes, ce qui diminue la précision de la détermination de la quantité d'effet par rapport aux classes les plus anciennes.

- En termes de mortalité, un traitement antihypertenseur (toutes classes confondues) réduit la mortalité toutes causes de 11% (34). Seuls les DIU et les IEC ont démontré une efficacité significative versus placebo. Les seules données disponibles sur le critère de mortalité cardiovasculaire concernent les DIU et les BB et sont en faveur d'une réduction significative versus placebo.
- En termes d'événements cérébrovasculaires, toutes les méta-analyses montrent une réduction significative des AVC versus placebo, pour chacune des 5 classes étudiées.
- En termes d'événements cardiovasculaires, une réduction significative versus placebo a été démontrée sur le critère des IDM pour les DIU, les IEC et les ICa. Les méta-analyses étudiées n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le placebo et un traitement par ARaII ou BB sur ce critère. Une réduction significative versus placebo a été démontrée sur le critère de l'insuffisance cardiaque pour les DIU, ARaII, IEC et ICa. Aucune différence significative n'a été observée pour les BB.

Peut-on mettre en évidence des différences en termes de prévention cérébro et cardiovasculaire entre les différentes classes ?

Les 5 classes étudiées ont démontré leur efficacité en morbi-mortalité versus placebo. Dès lors, il s'agit de déterminer si les données disponibles versus traitements actifs permettent d'établir une efficacité hétérogène entre les classes prescrites en première intention. Des données de comparaison versus l'ensemble des autres antihypertenseurs sont disponibles pour les 5 classes.

Toutes les classes semblent avoir le même effet sur la prévention de risques cérébro-cardiovasculaires à niveau de réduction de PA donné (34), à l'exclusion d'un effet légèrement supérieur des ICa et d'une moindre efficacité des bêtabloquants sur la prévention des AVC.

■ Les bêtabloquants

Les méta-analyses publiées depuis 2005 confirment la moindre protection apportée par les BB versus les autres AHT contre l'AVC, une complication majeure de l'hypertension (34,36). D'autre part, les BB ne présenteraient aucun avantage prouvé par rapport aux DIU, aux bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC/ARaII) ou aux ICa sur le plan de la prévention de l'IDM, que ce soit chez des patients coronariens ou non (34,36), sauf dans les suites immédiates d'IDM. En effet, une méta-analyse montre que les BB ont une efficacité supérieure aux autres antihypertenseurs sur la prévention des événements coronariens lorsqu'ils sont institués au décours d'un IDM récent (34).

Les bêtabloquants ne sont peut-être plus une classe de choix en première intention. Ces médicaments restent évidemment un choix de première ligne chez les patients qui peuvent en bénéficier du fait d'une autre pathologie cardiovasculaire (post-IDM, insuffisance cardiaque).

Deux points de discussion sont à souligner. D'une part, l'analyse de la littérature publiée depuis 2005 établit que la distinction en fonction de l'âge des patients ne repose pas sur des données d'un niveau de preuve suffisant. D'autre part, la méta-analyse de Dahlöf 2007 (43) ne permet pas de conclure que la moindre efficacité des BB soit le seul fait de l'atenonol comme cela a été avancé.

■ Les inhibiteurs calciques

Les dernières méta-analyses, enrichies d'essais récents, sont en faveur d'une meilleure protection des AVC par les ICa par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs confondus (34,41), et une protection équivalente avec les DIU (17,42).

Ces mêmes méta-analyses révèlent une moins bonne protection contre le risque d'insuffisance cardiaque par rapport aux autres AHT (34,41,42,45). Si cette moins bonne protection devait être confirmée³⁷, il reste à établir si elle peut être améliorée par une utilisation concomitante avec un diurétique ou un IEC/ARAI.

Les données disponibles sont en faveur des dihydropyridines par rapport aux ICa non dihydropyridines.

■ Les diurétiques

Les diurétiques sont aussi efficaces que les autres classes sur la prévention des événements cardiovasculaires (34). Par ailleurs, ils ont démontré une efficacité similaire aux ICa sur la prévention de l'AVC (17,42). Ils gardent ainsi leur place en prévention primaire comme secondaire. L'efficacité des diurétiques et notamment des diurétiques thiazidiques est variable d'une molécule à l'autre ; les données disponibles sont en faveur de l'indapamide et de la chlortalidone par rapport à l'HCTZ (24).

■ Les ARAII et les IEC

Les dernières méta-analyses montrent que les ARAII et les IEC sont aussi efficaces que les autres AHT confondus sur la prévention cérébrovasculaire et cardiovasculaire (34,38,47).

Chez les patients à risque cardiovasculaire (incluant des patients en majorité hypertendus, mais pas exclusivement), la majorité des travaux comparant une classe à traitement actif parus depuis 2005 portent sur les ARAII. Ces travaux montrent que le choix d'un ARAII par rapport à un autre traitement antihypertenseur, en complément du traitement habituel d'une population à risque cardiovasculaire, n'apporte pas de bénéfice significatif en termes de mortalité (48,49). Les études ne sont pas non plus conclusives sur la prévention cardiovasculaire globale (51,54).

Les travaux récents ont montré que l'efficacité des ARAII et des IEC est comparable sur la prévention cardiovasculaire (40,55) et sur la prévention rénale (67).

³⁷ L'incertitude méthodologique associée au diagnostic de l'insuffisance cardiaque dans certains essais a parfois été évoquée pour tempérer l'interprétation de ce résultat. Cependant, de nombreux essais reposent sur une définition claire et précise de l'insuffisance cardiaque. Dans ALLHAT, seuls les insuffisants hospitalisés et avec validation de chaque cas en insu par un comité de spécialistes sont retenus. L'insuffisance cardiaque devait également avoir conduit à l'hospitalisation dans RENAAL, LIFE, CONVINCe, Jikei Heart Study, ONTARGET et TRANSCEND. Dans HYVET, la définition des insuffisances cardiaques était très précise et conservatrice.

- L'aliskiren

Aucune étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de cette molécule en termes de morbi-mortalité n'est disponible. A ce jour, les inhibiteurs de la rénine n'ont pas démontré leur efficacité en termes de prévention cérébro et cardiovasculaire.

Certaines populations tirent-elles un bénéfice particulier d'un traitement antihypertenseur ou de certaines classes ?

La réduction du risque d'événements cérébro ou cardiovasculaires par les antihypertenseurs s'explique dans une large mesure par la réduction de la PA, avec un bénéfice relatif constant quel que soit le niveau de PA initial. Ainsi, l'effet des antihypertenseurs sur la réduction relative du risque ne repose pas sur la présence ou non d'antécédents cérébro-cardiovasculaires, même si cette conclusion est à nuancer concernant les antécédents d'AVC.

Si une part principale du bénéfice cardiovasculaire et rénal est liée à la baisse de la PA, des efficacités différentes sont observées en fonction des comorbidités associées et/ou en fonction de certaines caractéristiques des patients.

- Les patients diabétiques ou atteints d'insuffisance rénale

La présence d'un diabète, maladie fréquemment associée à l'hypertension, augmente le risque cardiovasculaire global. Des diabétiques ont été inclus dans la plupart des essais récents, mais les données chez ces patients n'ont pas fait l'objet de méta-analyses. Les résultats en sous-groupe publiés ne montrent dans leur ensemble pas d'hétérogénéité, quel que soit le critère principal, en fonction de la présence ou de l'absence d'un diabète.

Chez les patients atteints de néphropathie diabétique, les méta-analyses parues depuis 2005 portent exclusivement sur les ARAII ou des IEC. Comparées au placebo, ces deux classes ont un effet positif en prévention cardiovasculaire (85) et en prévention des atteintes rénales (84), sans bénéfice significatif en termes de mortalité (84-86). L'effet positif significatif sur la prévention rénale s'observe également dans les travaux combinant dans le groupe contrôle « placebo ou autre traitement antihypertenseur », notamment par une réduction significative du risque d'insuffisance rénale terminale ou de doublement de la créatinine (84,86).

Une seule méta-analyse compare les ARAII et les IEC aux autres AHT confondus. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les critères de mortalité toutes causes ou cardiovasculaire et sur la prévention cardiovasculaire (85).

Chez les patients diabétiques, il n'y a pas de nouvelles données indiquant une efficacité du traitement antihypertenseur différente par rapport aux patients non diabétiques, ni qu'une classe doive être privilégiée sur le plan de la prévention cardiovasculaire. Chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou une néphropathie diabétique, les données publiées depuis 2005 sont en faveur d'un traitement antihypertenseur comportant un ARAII ou un IEC.

- Les patients avec antécédents coronariens

Les études évaluant l'effet des antihypertenseurs chez des patients coronariens sont réalisées versus placebo par-dessus le traitement habituel. Les travaux comparant un IEC au placebo publiés depuis 2005 confirment un bénéfice significatif sur la prévention cardiovasculaire chez les patients coronariens (77-79). La méta-analyse de Law (34) indique, chez les patients après un IDM récent, une protection particulièrement importante des BB vis-à-vis des événements coronaires (essentiellement IDM mortel ou non).

▪ Les patients avec antécédent cérébrovasculaire

Très peu de données ont été publiées depuis 2005 chez ces patients. Les rares essais ne sont pas favorables à l'ajout d'un ARAII (essai PROFESS (71)) ou d'un IEC (essai PROGRESS (74)) au traitement de base de patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT. Les résultats de PROGRESS (74) plaident en faveur de l'ajout d'un diurétique thiazidique.

▪ Les patients très âgés (≥ 80 ans)

Le traitement de l'hypertension des patients très âgés (> 80 ans) a bénéficié de nouvelles connaissances depuis 2005. L'essai HYVET (99) a été le premier à cibler spécifiquement cette population et a montré le bénéfice d'un traitement diurétique +/- un IEC, avec une cible de PA de 150 / 80 mmHg. Une méta-analyse (98) pose la question de l'hétérogénéité des résultats sur la mortalité, qui n'a été abaissée que dans HYVET, tout en affirmant l'effet bénéfique sur les événements cérébro et cardiovasculaires non mortels, avec un bénéfice majeur sur la prévention de l'insuffisance cardiaque.

En revanche, les données disponibles depuis 2005 ne permettent pas de conclure quant au bénéfice des traitements antihypertenseurs sur la prévention de la démence et des troubles cognitifs sur les patients très âgés.

▪ Les patients d'origine africaine ou caribéenne

Aucune nouvelle donnée n'a été identifiée depuis 2005 sur ces populations.

Dispose-t-on de données nouvelles sur les bithérapies ?

Malgré la commercialisation au cours des dernières années de nombreuses associations fixes d'antihypertenseurs, très peu de données ont été publiées depuis 2005 concernant leur efficacité en morbi-mortalité, et aucune donnée n'a été identifiée sur des patients en instauration de traitement.

Deux études sont en faveur de la bithérapie ICa+IEC chez des patients à risque cardiovasculaire, que ce soit en prévention primaire versus BB+DIU (essai ASCOTT (56)) ou en prévention secondaire versus IEC+HCTZ (essai ACCOMPLISH (57)). Deux études sont en faveur de la bithérapie ICa+DIU : l'essai FEVER sur une population à haut risque cardiovasculaire versus DIU (58) et l'essai ADVANCE sur une population diabétique versus placebo (87).

L'association ARAII/IEC a fait l'objet de plusieurs études comparant cette bithérapie à un IEC seul. Elles montrent que l'association n'améliore pas la prévention cardiovasculaire globale chez les patients à haut RCV (55), qu'elle n'apporte pas de bénéfice en prévention secondaire des IDM (81) et qu'elle a, par ailleurs, un effet délétère sur la progression de l'insuffisance rénale (67,69).

L'analyse des données de l'observatoire Thalès-Cégédim a révélé que la prescription d'une bithérapie en première intention n'est pas un phénomène marginal. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir des conclusions sur l'efficacité des bithérapies versus monothérapies et ne peuvent à ce stade que servir à poser des hypothèses qui devront être confirmées.

Les données sont également insuffisantes pour comparer les associations disponibles. L'hypothèse selon laquelle l'association de deux classes à mécanismes d'action différents peut être bénéfique, tandis que l'association de deux classes à mécanisme d'action similaire n'apporte pas de bénéfice sur le risque cardiovasculaire, peut cependant être proposée et a été confirmée pour l'association ARAII+IEC.

14.2 Limites des publications analysées

Les essais ont été retenus pour documenter les résultats d'une instauration de traitement en monothérapie. Depuis plusieurs années, les essais sont soit de type « add-on » soit contre référence active ; dans les deux cas, l'interprétation des résultats en termes de traitement par monothérapie est limitée. Dans les essais en « add-on », le traitement à l'étude est ajouté aux traitements déjà reçus par le patient. Le résultat observé peut donc être du en partie à une interaction entre le traitement de base et le traitement testé, sans qu'il soit possible d'évaluer cette interaction. Dans les essais contre référence active, une modification de la stratégie thérapeutique est prévue si la cible PA n'est pas atteinte. Peu de patients restent sous monothérapie pendant toute la durée de l'essai. On compare en réalité des associations initiées avec des traitements différents.

Une seconde limite tient au fait que les essais ont tous été réalisés sur des populations non françaises, caractérisées par des niveaux de risque cardiovasculaires reconnus comme supérieurs (sauf en ce qui concerne les patients japonais). Cependant, dans la mesure où la réduction du risque (en termes relatifs) ne semble pas dépendre du risque lui-même (modèle d'effet multiplicatif), les résultats peuvent être transposés à la population française sans risque d'erreur marqué.

Une troisième limite, qui a été mise en évidence dans la discussion, est l'absence de données sur certaines populations. Comme cela a été analysé dans la recommandation ESC 2007, les essais récents portent sur des patients âgés ou à risque cardiovasculaire élevé afin de maximiser le nombre d'événements recherchés, et donc d'améliorer leur puissance. En conséquence, il existe très peu de données sur les patients jeunes ou à faible risque, en particulier en prévention primaire. En l'absence de telles données, il est très difficile –voire impossible– d'évaluer l'opportunité de traiter les patients à faible risque cardiovasculaire. L'hypertension du patient âgé (plus de 80 ans) polymédicamenté est également insuffisamment étudiée. Enfin, comme nous l'avons vu, l'évaluation des bithérapies fixes ou à faible dose est inexistante.

Une dernière limite doit être soulignée. Si les études comparatives ont fourni des données importantes sur l'efficacité relative des différents antihypertenseurs, leur interprétation est souvent difficile en raison de l'impossibilité d'obtenir des PA identiques sous traitement dans les différents groupes. La situation est encore plus complexe si on tient compte de la variabilité de la PA.

15 Ce qu'il faut retenir

- Les études publiées depuis 2005 confirment l'efficacité des cinq classes étudiées en termes de morbi-mortalité par rapport au placebo chez les patients hypertendus.
- Les conclusions issues des essais cliniques et méta-analyses publiées depuis 2005 visant à comparer les 5 principales classes d'antihypertenseurs en termes d'efficacité ne peuvent être interprétées que sous réserve de deux limites majeures.
 - Les travaux analysés n'ont pas étudié spécifiquement la population cible de ce rapport, à savoir les patients hypertendus en instauration de traitement. Dans la plupart des études, les patients étaient sous traitement à l'inclusion et la plupart de ces études ont été réalisées chez des patients à haut RCV le plus souvent avec comorbidités associées.
 - Les effets ne sont pas exclusivement attribuables à la monothérapie testée en première ligne (protocoles en add-on ; évaluation de stratégies de traitement avec instauration d'une bithérapie en fonction de l'évolution du statut tensionnel). Ainsi, les résultats observés en fonction des classes doivent être relativisés.

- Dans une population non sélectionnée sur un profil de risque spécifique :
 - aucune des 5 classes étudiées n'a montré sa supériorité sur les autres AHT (toutes classes confondues) en termes de mortalité toutes causes ou mortalité cérébro-cardiovasculaire ;
 - les 5 classes semblent avoir le même effet sur la prévention de risques cérébro-cardiovasculaires à niveau de réduction de PA donné, à l'exclusion d'un effet bénéfique légèrement supérieur des ICa et d'une moindre efficacité des bêtabloquants sur la prévention des AVC.
- Les études disponibles dans des sous-populations de patients hypertendus identifient un intérêt pour certaines classes. Toutes les classes n'ont pas fait l'objet d'une étude dans les sous-populations ci-dessous.
 - Chez les patients coronariens, les IEC offrent un bénéfice significatif sur la prévention cardiovasculaire.
 - Chez les patients après un IDM récent, les bêtabloquants représentent un réel bénéfice vis-à-vis des événements coronaires (essentiellement IDM mortel ou non).
 - Chez les patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT, l'ajout d'un diurétique thiazidique ou apparenté au traitement de base semble bénéfique.
 - Chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou une néphropathie diabétique, les données publiées sont en faveur d'un traitement antihypertenseur comportant un ARAII ou un IEC.
 - Chez les patients de plus de 80 ans, le bénéfice d'un traitement antihypertenseur est démontré en prévention cardiovasculaire, avec un effet bénéfique des diurétiques thiazidiques et apparentés +/- un IEC sur les événements cérébro-cardiovasculaires et sur la prévention de l'insuffisance cardiaque.
- Les données concernant les associations fixes d'antihypertenseurs sont trop parcellaires pour les comparer et évaluer leur place dans la stratégie thérapeutique. Le seul élément établi est la nocivité et l'inefficacité de l'association ARAII+IEC.

Évaluation de la tolérance

16 Méthode

L'analyse de la tolérance est effectuée à partir :

- des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments établis par l'Afssaps (données du paragraphe 4.8 « effets indésirables » des RCP) ;
- d'une recherche documentaire visant à identifier toute publication récente qui pourrait confirmer un effet indésirable connu ou interroger sur un effet indésirable non encore intégré dans les RCP.

On entend par effet indésirable, toute réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit (Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance)³⁸.

16.1 Recherche documentaire

Période de recherche : 01/1990-12/2011

Langue de publication : anglais, français

Sources :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet produisant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie et économie.

³⁸ Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance JORF n°121 du 26 mai 2005 page 9087

Equations de recherches :

Tolérance aux traitements antihypertenseurs (Essai contrôlés randomisés) 312

Etape 1 ("Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/therapeutic use"[Mesh] OR "Diuretics/therapeutic use"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Hypertension/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Antihypertensive Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "hypertension agent*" OR "hypertension drug*" OR "hypertension medication*" OR "hypertensive agent*" OR "antihypertensive agent*" OR blood pressure agent* OR "hypertensive drug*" OR "anti hypertensive drug*" OR "pressure drug*" [title])
AND (adverse event* OR adverse effect* OR side effect* OR tolerance OR tolerability)[title]
OR
("Diuretics/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/adverse effects"[Mesh] OR "Antihypertensive Agents/adverse effects"[Mesh])
AND
("Diabetes Mellitus/chemically induced"[Mesh] OR "Neoplasms/chemically induced"[Mesh] OR "Dementia/chemically induced"[Mesh] OR "Depressive Disorder/chemically induced"[Mesh] OR "Cough/chemically induced"[Mesh] OR "Kidney Diseases/chemically induced"[Mesh] OR "Erectile Dysfunction/chemically induced"[Mesh] OR "Angioedema/chemically induced"[Mesh] OR "Skin Diseases/chemically induced"[Mesh] OR "Hemorrhage/chemically induced"[Mesh])
AND
("Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random*" [Title])

Traitements anti-hypertenseurs et risque de troubles dépressifs 18

Etape 2 "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/therapeutic use"[Mesh] OR "Diuretics/therapeutic use"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Hypertension/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Antihypertensive Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "hypertension agent*" OR "hypertension drug*" OR "hypertension medication*" OR "hypertensive agent*" OR "antihypertensive agent*" OR blood pressure agent* OR "hypertensive drug*" OR "anti hypertensive drug*" OR "pressure drug*" OR "Diuretics/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/adverse effects"[Mesh] OR "Antihypertensive Agents/adverse effects"[Mesh]
AND " ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Bipolar Disorder"[Mesh]) OR depressive OR depression [title]
AND risk "[Mesh] OR risk [title, abstract]

Traitements anti-hypertenseurs et risque de troubles érectiles 79

Etape 3 "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/therapeutic use"[Mesh] OR "Diuretics/therapeutic use"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Hypertension/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Antihypertensive Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "hypertension agent*" OR "hypertension drug*" OR "hypertension medication*" OR "hypertensive agent*" OR "antihypertensive agent*" OR blood pressure agent* OR "hypertensive drug*" OR "anti hypertensive drug*" OR "pressure drug*" OR "Diuretics/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/adverse effects"[Mesh] OR "Antihypertensive Agents/adverse effects"[Mesh]
AND "Erectile Dysfunction"[Mesh] OR (Erectile Dysfunction OR sexual Dysfunction)[title] OR "Sexual behavior"[Mesh] OR "Libido"[Mesh] OR "Sexual Dysfunction, Physiological"[Mesh]
AND risk "[Mesh] OR risk [title, abstract]

Traitements anti-hypertenseurs et risque de cancer 43

Etape 4 "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/therapeutic use"[Mesh] OR "Diuretics/therapeutic use"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Hypertension/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Antihypertensive Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "hypertension agent*" OR "hypertension drug*" OR "hypertension medication*" OR "hypertensive agent*" OR "antihypertensive agent*" OR blood pressure agent* OR "hypertensive drug*" OR "anti hypertensive drug*" OR "pressure drug*" OR "Diuretics/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/adverse effects"[Mesh] OR "Antihypertensive Agents/adverse effects"[Mesh]
AND "Neoplasms"[Mesh] OR (cancer OR malignancies OR malignant tumor OR malignancy)[title]
AND risk "[Mesh] OR risk [title, abstract]

La recherche documentaire a permis d'identifier 409 références.

16.2 Analyse qualitative des articles

Sur les 409 références identifiées, 130 ont été commandées d'après le résumé et analysées. Au final, 39 publications ont été retenues. Seules les études dont l'objectif principal était l'analyse de la tolérance des antihypertenseurs ont été retenues.

16.2.1 Méthodologie

L'analyse repose en priorité sur des méta-analyses. En l'absence de méta-analyses, d'autres publications ont été analysées : revues de synthèse, essais contrôlés randomisés, études expérimentales et non expérimentales, à l'exclusion des rapports de cas.

Sur les 39 publications retenues, 10 reposent sur une méta-analyse et 6 sur une revue de synthèse.

Des essais contrôlés randomisés sont développées dans 7 publications.

Les études non expérimentales sont les plus nombreuses (16 publications). Elles reposent sur des enquêtes par questionnaire [2], des études de cohorte [5] et des études rétrospectives de cas [8].

16.2.2 Classes médicamenteuses et effets indésirables analysée

Des publications ont été identifiées pour chacune des 5 classes principales : les diurétiques (9 publications), les bêtabloquants [11], les IEC [13], les ARAII [7] et les ICa [12].

Les effets indésirables étudiés dépendent de la classe médicamenteuse.

- Diurétiques : cancer rénal, diabète, troubles sexuels.
- Bêtabloquants : cancer rénal, diabète, troubles de l'érection.
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion : cancer, angioedème, toux.
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : cancer, angioedème, hyperkaliémie, atteinte rénale.
- Inhibiteur calcique : cancer, effets indésirables liés à la vasodilatation (œdème périphérique, flush, céphalée), arrêt de traitement pour effet indésirable.

17 Résultats

17.1 Effets indésirables des diurétiques

17.1.1 Résumés des caractéristiques des produits et pharmacovigilance

Les effets indésirables les plus fréquents repris dans les RCP (Résumé des caractéristiques du produit) des diurétiques sont rappelés dans le tableau ci-dessous (Tableau 24).

Tableau 24 : Effets indésirables les plus fréquents des diurétiques inclus dans les AMM

Médicaments	Principaux événements indésirables
Diurétique thiazidique	- Hypokaliémie - Hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique, voire d'un syndrome confusionnel. - Élévation de l'uricémie et de la glycémie - Dyslipidémie (HCTZ à fortes doses).
Diurétiques de l'anse	- Perturbations hydroélectrolytiques (en particulier hypokaliémie et/ou hyponatrémie), déshydratation et hypotension orthostatique. - Augmentation de l'uricémie. - Augmentation de la glycémie pouvant entraîner le déséquilibre d'un diabète traité ou révéler un diabète latent.
Diurétiques épargneurs de potassium	- Anomalies de la fonction hépatique. - Activation d'ulcère gastroduodénal probablement préexistant. - Sécheresse buccale.
Antialdostarone (spironolactone)	- Gynécomastie. - Hyperkaliémie. - Somnolence.

Concernant les diurétiques thiazidiques, le centre régional de pharmacovigilance de Marseille a réalisé un point en juillet 2004 sur la photosensibilité et les diurétiques thiazidiques à la suite d'un cas évitable de photosensibilité sévère ayant nécessité une hospitalisation. Cette réévaluation a donné lieu à un renforcement des RCP de tous les diurétiques thiazidiques.

17.1.2 Données de la littérature

► Cancer

Le principal type de cancer étudié en lien avec les diurétiques est le cancer du rein. Un lien statistique a été mis en évidence entre un sur-risque de cancer rénal et l'hypertension artérielle d'une part, et entre un sur-risque et le traitement de l'hypertension d'autre part, quelle que soit la classe thérapeutique étudiée (106). En revanche, il est difficile de conclure sur la base des données disponibles, quant à l'hypothèse d'un risque majoré des Diurétiques, classe la plus étudiée, par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs.

La première méta-analyse réalisée sur ce sujet inclut 9 études cas-contrôle antérieures à 2000 (107). Elle estime que l'utilisation de Diurétiques est associée à une augmentation du risque de 55% par rapport à l'utilisation d'autres traitements antihypertenseurs (OR=1,55 [IC 95% 1,42-1,71]). Elle montre également que le risque lié à la prise de diurétiques serait plus important chez la femme que chez l'homme. Ces résultats ont été repris et confirmés en 2000 (108).

Une seconde méta-analyse inclut 18 études (11 études cas contrôle et 7 études de cohorte) publiées entre 1966 et 2006 (106). Concernant spécifiquement les diurétiques (7/18 études), l'augmentation du risque est estimée à 43% par rapport à l'utilisation d'autres traitements antihypertenseurs (OR=1,43 [IC 95% 1,12-1,83]), avec toutefois une action différente selon le sexe du patient. Cet excès de risque s'avère significatif chez les femmes (OR=1.92 [IC95% 1.59 - 2.33]) mais pas chez les hommes (OR=1.18 [IC95% 0.93-1.49]).

Concernant plus généralement le lien entre traitement antihypertenseur et survenue d'un cancer, quelle que soit sa localisation, une méta-analyse en réseau parue en 2011 rapporte des résultats pour chacune des principales classes médicamenteuses (38). Elle inclut 70 essais contrôlés randomisés avec un bras intervention sous antihypertenseur (ARAI, IEC, BB, ICa, D) et un suivi minimal de 12 mois (324 198 patients). Le traitement par diurétiques ne se traduit pas par un sur-risque de cancer par rapport au bras placebo (OR=1 [IC95% 0,90- 1,11]).

► Diabète

Deux revues de la littérature parues en 2005 (109) et 2008 (110) suggèrent que les diurétiques seraient associés à un excès de risque de développer un diabète.

Une méta-analyse en réseau récente teste l'hypothèse que les diurétiques seraient diabéto-gènes (avec un risque supérieur de développer un diabète versus placebo) et que cet effet secondaire serait plus important pour les diurétiques que pour les autres classes d'antihypertenseurs (111). Elle inclut 22 ECR qui ont étudiés des patients initialement non diabétiques, avec un recueil des nouveaux cas de diabète (143 153 patients ; Tableau 25).

Cette méta-analyse identifie une augmentation du risque de survenue d'un diabète sous diurétiques par rapport aux patients recevant un placebo (OR=0,77, $p < 0,009$ diurétiques = référence). Les patients sous diurétiques ont un risque plus important de développer un diabète que les patients sous ARAI, IEC ou ICa (tableau 9). Seuls les BB ne montrent pas de différence statistiquement significative avec les diurétiques sur ce critère. Cependant, cette méta-analyse n'est pas indemne d'hétérogénéité, ce qui limite la portée des résultats.

Tableau 25 : Risque comparé de survenue d'un diabète (diurétiques = référence)

	OR	IC à 95%	valeur p
ARAI	0,57	0,46 à 0,72	<0,0001
IEC	0,67	0,56 à 0,80	< 0,0001
ICa	0,75	0,62 à 0,90	0,002
Placebo	0,77	0,63 à 0,94	0,009
BB	0,90	0,75 à 1,09	NS

Source : Elliott, 2007 (111)

L'analyse rétrospective de l'étude SHEP (Systolic Hypertension in Elderly program)³⁹ étudie spécifiquement ce lien entre diurétique thiazidique (chlortalidone 12,5-25 mg/j) et incidence d'un diabète (112). Elle porte sur les 3790 patients non diabétiques à l'inclusion sur les 4732 inclus dans l'étude et compare les taux d'incidence d'un diabète avec celui des patients recevant un placebo. Les résultats mettent en évidence que le risque de développer un diabète est significativement majoré sous diurétique thiazidique versus placebo, mais uniquement durant la première année de traitement (RR ajusté=2,07 [IC95% 1,51 - 2,83], p<0,001). Après 1 an, la chlortalidone n'est plus associée à une augmentation de l'incidence du diabète (HR=1,08 [IC95% 0,84-1,39], NS). L'analyse confirme par ailleurs que le traitement par thiazidique est associé à une réduction de la kaliémie par rapport au placebo (4,5 vs 4,1 mmol/L ; p < 0,001) durant la première année de traitement. Plus l'hypokaliémie est prononcée, plus le risque de diabète augmente (RR = 0,45 ; p < 0,001). Après ajustement sur la variation de la kaliémie durant la première année, le risque relatif de diabète associé au thiazidique est réduit (RR = 1,54).

► Troubles de la sexualité

Les deux essais randomisés en double aveugle analysés et présentés ci-après soutiennent l'hypothèse d'un lien entre diurétiques et troubles sexuels (113,114). Ce résultat est confirmé par les trois autres études analysées, réalisées selon des protocoles non expérimentaux, qui décrivent une relation statistiquement significative entre diurétiques et troubles de la sexualité (115-117).

L'essai TOMHS⁴⁰ (Treatment of Mild Hypertension Study) compare l'effet sur l'activité sexuelle de cinq traitements antihypertenseurs (chlortalidone, amlodipine, acébutolol, doxazosin et énalapril) par rapport au placebo (114). Au regard de la fonction sexuelle, la chlortalidone est significativement plus associée à des troubles de l'érection après 2 ans de traitement comparativement au placebo (17,1% versus 8,1%, p=0,025) alors qu'aucune différence significative n'a été observée entre le placebo et les autres traitements antihypertenseurs. Dans l'essai de Chang⁴¹ (113), les hommes sous diurétiques déclarent significativement plus de troubles sexuels après 2 mois de traitement (baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation) que les hommes recevant le placebo (p<0,01).

Selon une étude de cohorte (115) suivant pendant 2 ans 1 370 hommes de plus de 40 ans ayant participé au programme « National Health and Nutrition Examination Survey » entre 2001 et 2002, le risque de dysfonction érectile complète est multipliée par 3 chez les patients traités par diurétiques thiazidiques ou bêtabloquant (OR=3,04 [IC95% 1,6-5,9]) par rapport aux autres traitements antihypertenseurs.

³⁹ L'étude SHEP, qui c'est terminée en 1991, était une étude en double insu randomisée incluant des patients de plus de 60 ans ayant une pression artérielle systolique comprise entre 160 et 220 mmHg et une pression diastolique inférieure à 90 mmHg. Les 4 732 patients randomisés ont reçu 12,5 ou 25 mg/j de chlortalidone ou un placebo et ont été suivi sur 5 ans.

⁴⁰ L'essai randomisé TOMHS inclut 902 hypertendus de 45 à 69 ans (557 hommes et 345 femmes) sur une période de suivi de 48 mois. L'activité sexuelle est évaluée au cours d'un entretien avec le médecin.

⁴¹ L'essai randomisé inclut 176 hommes hypertendus de 35 à 70 ans sur une période de suivi de 2 mois. L'activité sexuelle est évaluée à partir du Sexual Symptom Distress Index (SSDI).

17.2 Effets indésirables des bêtabloquants

17.2.1 Résumés des caractéristiques des produits

Les effets indésirables les plus fréquents repris dans les RCP des BB sont rappelés dans le tableau ci-dessous (Tableau 26).

Tableau 26 : Effets indésirables les plus fréquents des BB inclus dans les AMM

Médicaments	Principaux événements indésirables
Bétabloquants ⁴² à l'exclusion des 5 ci-dessous	- Asthénie. - Refroidissement des extrémités. - Bradycardie, sévère le cas échéant. - Troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements). - Impuissance. - Insomnie, cauchemar. Des hypoglycémies ont également été rapportées ; la fréquence de cet effet indésirable ne peut être établie à ce jour.
Carvedilol	- Étourdissements. - Troubles cardiaques : bradycardie, hypotension orthostatique, hypotension et rarement syncope ; œdème (périphérique, génital, postural, des membres inférieurs, généralisé, hypervolémie, rétention hydrique) ; possibilité de survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire ; possibilité de décompensation de l'insuffisance cardiaque pendant la période d'augmentation de dose. - Troubles gastro-intestinaux: nausées, diarrhée et vomissements. - Hyperglycémie, prise de poids. - Anomalies de la vision. - Insuffisance rénale aiguë et anomalies de la fonction rénale chez les patients présentant une atteinte vasculaire diffuse ± altération de la fonction rénale
Labétolol	- Apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement - Sensations vertigineuses, céphalées, fourmillement du cuir chevelu, tremblements, insomnie, cauchemars, asthénie. - Hypotension orthostatique - Congestion nasale, - Nausées, augmentation des enzymes hépatiques, troubles mictionnels. - Trouble de la fonction sexuelle.
Néбиволол	- Céphalées, étourdissements, paresthésie. - Dyspnée. - Constipation, nausées, diarrhée. - Fatigue, œdème.
Pindolol	- Bradycardie, sévère le cas échéant, Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, IC. - Chute tensionnelle, Syndrome de Raynaud, Refroidissement des extrémités, Aggravation d'une claudication intermittente existante. - Troubles digestifs (Gastralgies, Nausées, Vomissement). - Insomnie, Cauchemars. - Bronchospasme. - Hypoglycémie. - Syndrome lupique - Impuissance. - Asthénie.

17.2.2 Données de la littérature

► Cancers

La méta-analyse de Corrao, précédemment citée (106), montre que l'utilisation de BB (5/18 études) est associée à une augmentation du risque de 57% de survenue d'un cancer rénal par rapport à placebo (OR=1,57 [IC95% 1,34-1,85]).

⁴² Acébutolol, atenolol, bétaxolol, bisoprolol, céliprolol, métoprolol, nadolol, oxpénolol, propanolol, tertalolol, timolol

Une étude rétrospective de cas⁴³ (118) s'est intéressée aux risques de cancer du sein, liés à l'utilisation d'un antihypertenseur (BB, IEC, ICa). Les résultats de cette analyse ne supportent pas l'idée qu'il existerait un lien entre l'utilisation des IEC, ICa ou des BB au long cours et la survenue d'un cancer du sein. L'incidence d'un cancer du sein chez les femmes traitées par BB n'est pas significativement différente de l'incidence chez une femme non traitée (OR=1 [IC95% 0,8 - 1,2]).

Concernant le lien entre BB et survenue d'un cancer, toutes localisation confondues, la méta-analyse de Bangalore, précédemment citée, conclut que le traitement par BB ne se traduit pas par un excès de risque de cancer par rapport à un placebo (OR=0,97 [IC95% 0,88- 1,07]) (38). Une étude cas-contrôle⁴⁴ (119) a évalué le lien entre la survenue d'un cancer et l'utilisation d'un BB par rapport à un ICa et à un IEC. Aucune différence significative n'a été observée, ni entre BB et ICa (RR =1,17 [IC95% 0,98 -1,63]), ni entre BB et IEC (RR=0,79 [IC95% 0,58 - 1,06]).

► Diabète

Deux revues de la littérature parues en 2005 (109) et 2008 (110) suggèrent que les bêtabloquants seraient associés avec un excès de risque de développer un diabète.

Une méta-analyse teste l'hypothèse que les bêtabloquants seraient plus diabétogènes que les autres antihypertenseurs (Tableau 27) (120). Elle inclut 12 essais contrôlés randomisés incluant des patients indemnes de diabète traités par bêtabloquants en initiation de traitement avec un suivi minimal de 12 mois (94 492 patients). Les bêtabloquants sont associés à un excès de risque de diabète de 22% (RR=1.22 [IC95% 1.12-1.33]) par rapport à un traitement antihypertenseur (hors diurétiques). En revanche, le risque serait diminué par rapport aux diurétiques (RR=0,74 [IC95% 0,61-0,90]). Des analyses de méta-régression ont été réalisées afin d'étudier l'hétérogénéité des résultats. Ainsi, il apparaît que les taux de glucose à l'inclusion constituent un facteur prédictif de la survenue d'un diabète (OR=1,01 [IC95% 1 ; 1,02] p=0,004) de même que l'indice de masse corporelle (OR 1,17 [1,01 ; 1,33], p=0,034).

Tableau 27 : Risque comparé de survenue d'un diabète sous bêtabloquant (bêtabloquant = référence)

	RR	IC à 95%	valeur p
ARAI	1,19	non disponible	
IEC	1,23	1,06 - 1,42	0,007
ICa	1,22	1,12 - 1,433	p<0,001
Diurétiques	0,74	0,61 - 0,90	p=0,002
Placebo (Tous patients)	1,33	1 - 1,76	0,05
Patient de plus de 60 ans	2,13	1,34 - 3,38	

Source : Bangalore 2007 (120)

⁴³ Cette analyse a inclus 3 706 femmes en post ménopause avec antécédents de cancer du sein et 14 155 cas contrôle (indemne de cancer) sur une période de 5 ans (1992 à 1997).

⁴⁴ Cette analyse conduite entre 1993 et 1995 a inclus 446 cas de patients hypertendus traités ayant développé un cancer et 1750 patients hypertendus traités indemnes de cancer (groupe contrôle).

Une étude prospective de 12 550 adultes américains de 45 à 64 ans non diabétiques, dont 3 804 d'hypertendus observe un risque accru de survenue d'un diabète chez les hypertendus traités par bêtabloquants (121). Durant les six années de suivi, 569 cas de diabète étaient notés⁴⁵ chez les hypertendus. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la race, l'éducation, la masse adipeuse, les antécédents familiaux de diabète, le niveau d'activité physique, les autres conduites influant sur la santé, et les pathologies associées, les sujets hypertendus qui recevaient des bêtabloquants avaient une augmentation de 28% du risque de survenue d'un diabète (RR=1.28 [IC95% 1.04-1.57]). Au contraire, les sujets qui recevaient des diurétiques thiazidiques⁴⁶ ou des IEC ne présentaient pas d'excès de risque de développer un diabète (RR=0.91 [IC95% 0.73-1.13]).

► Troubles de la sexualité

Plusieurs publications d'un même auteur rapportent les résultats de trois essais contrôlés randomisés en double aveugle comparant un bêtabloquant avec un autre antihypertenseur et avec un placebo sur ce critère, évalué sur la base du nombre de rapports déclarés par mois (Tableau 28) (122-124). Ces trois publications soutiennent l'hypothèse d'un risque accru de troubles sexuels sous bêtabloquants, observée dans l'étude de cohorte précédemment citée de Francis et al. (115) qui estime que le risque de souffrir d'une dysfonction érectile complète est multipliée par 3 chez les patients traités par diurétiques thiazidiques ou bêtabloquants (OR=3,04 [IC95 1,6-5,9]).

Tableau 28 : Importance des troubles sexuels sous bêtabloquant

Auteur, date publication Design	Comparaisons	Résultats ⁴⁷	P
Fogari <i>et al.</i> , 1998 (122) 90 hommes hypertendus de 40 à 49 ans Suivi : 16 semaines	Atenolol 100mg Lisinopril 20mg	7,5 à 4,4 7,2 à 4,8	<0,01 <0,01
	Atenolol 100mg vs Lisinopril 20mg		NS
Fogari <i>et al.</i> , 2001 (123) 160 hommes hypertendus de 40 à 49 ans Suivi : 16 semaines	Carvedilol 50mg Valsartan 80mg	8,2 à 4,4 8,3 à 6,6	P<0,01 NS
	Carvédilol 50mg vs Valsartan 80mg		NS
Fogari <i>et al.</i> , 2002 (124) 110 hommes hypertendus de 40 à 49 ans Suivi : 16 semaines	Atenolol 100mg Valsartan 80mg	6,2 à 4,2 6,1 à 7,3	P<0,01 NS
	Atenolol 100mg vs Lisinopril 20mg		P<0,05

Sources : Fogari 1998, 2001, 2002 (122-124)

⁴⁵ Durant le suivi, l'apparition d'un diabète était notée, basée sur les critères glycémiques (glycémie à jeun>1,26 et post-prandiale>2,00), et/ou l'usage d'insuline ou d'antidiabétiques oraux, ou le diagnostic de diabète porté par le médecin.

⁴⁶ Les résultats sur les Diurétiques observés dans cette étude sont donc contraires à ceux présentés dans le début de chapitre. Une explication pourrait être que la prescription aurait été influencée par la perception d'un risque de diabète. Les Diurétiques thiazidiques auraient été moins prescrits en cas de risque élevé.

⁴⁷ Evolution du nombre d'actes sexuels/mois par rapport à l'inclusion

17.3 Effets indésirables des inhibiteurs calciques

17.3.1 Résumés des caractéristiques des produits

Les effets indésirables les plus fréquents repris dans les RCP des ICa sont rappelés dans le tableau ci-dessous (Tableau 29).

Tableau 29 : Effets indésirables les plus fréquents des ICa inclus dans les AMM

Médicaments	Principaux événements indésirables
Dihydropyridines	- Sensations vertigineuses, céphalées. - Bouffées vasomotrices (rougeurs ou sensation de chaleur de la face). - Œdème périphérique (des chevilles). - Tachycardie, palpitations. - Hypertrophie gingivale.
Diltiazem	- Manifestations correspondant à une vasodilatation (céphalées, malaises, palpitations, vertiges, bouffées vasomotrices et œdèmes des membres inférieurs). - Bradycardies sinusales symptomatiques, blocs sino-auriculaires, blocs auriculo-ventriculaires, - Eruptions cutanées (érythème simple ou urticaire)
Vérapamil	- Anomalies cardiovasculaires : hypotension, œdème périphérique, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique. - Appareil digestif et métabolisme: constipation et atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques. - Hypertrophie gingivale

17.3.2 Données de la littérature

► Cancers

Deux méta-analyses sur le risque de cancer (tous cancers confondus) ne mettent pas en évidence d'excès de risque lié aux ICa. La première, publiée en 1997, inclut 39 études et porte sur 11 201 patients traités par vérapamil (pour hypertension dans 24 études, angor stable dans 9 études et arythmies dans 6 études) (125). Elle conclut que le vérapamil n'entraîne pas d'excès de risque de cancer par rapport à placebo (OR=1,20 [IC95% 0,6-2,42], NS). La seconde, réalisée en 2011 par Bangalore et précédemment citée (38) conclut que le traitement par ICa ne se traduit pas par un excès de risque de cancer (OR=1,05 [IC95% 0,96- 1,13]).

Seule une étude de cohorte ancienne suggère un lien entre cancer et ICa dans une population de patients âgés de plus de 71 ans (HR=1,72 [IC95% 1,27-2,34] ; p=0,0005) (126).

Concernant les tumeurs du rein, la méta-analyse de Corrao (106) estime que l'utilisation d'ICa (2/18 études) est associée à une augmentation du risque de 57% (OR=1,57 [IC95% 1,23-2,01]).

Concernant les tumeurs du sein, l'étude rétrospective de cas de Meier, déjà citée, ne permet pas d'établir de lien entre cancer du sein et ICa (OR=0,9 [IC95% 0,7-1,2] (118).

Concernant les tumeurs de la prostate, une étude de cohorte (127) suivant 1 362 patients avec symptômes urinaires⁴⁸ suggère une réduction de la survenue des cancers de la prostate chez les patients traités par ICa par rapport aux non traités (OR=0,62 [IC95% 0,36-1,10], p=0,09). Cette étude n'a pas étudié spécifiquement des patients hypertendus.

⁴⁸ Les patients inclus étaient issus d'un programme de suivis de patients avec symptômes urinaires (Olmsted County Study of Urinary Symptom and Health status)

► Œdème périphérique

Un essai randomisé en double-aveugle a comparé le losartan 50mg à l'amlodipine 5mg chez 637 patients suivi pendant 12 semaines (128). Des œdèmes des chevilles ont été observés chez 30,6% des patients traités par amlodipine versus 8,4% des patients traités par losartan ($p < 0,001$).

Plusieurs travaux ont été publiés (129-131), visant à démontrer un meilleur profil de tolérance des DHP de nouvelle génération par rapport aux DHP de première (amlodipine, félodipine, nifédipine) et deuxième génération (lacidipine, manidipine).

L'œdème périphérique est le principal effet indésirable étudié dans la méta-analyse⁴⁹ de Makarounas-Kirchmann (129). La méta-analyse décrit une réduction du risque sous lécanidipine par rapport aux premières générations ($RR=0,44$ [IC95% 0,31-0,62]) et pas de différence significative par rapport les deuxièmes générations ($RR=1,17$ [IC95% 0,62-2,19]).

Ce résultat est cohérent avec les résultats d'un essai randomisé en double-aveugle (130) comparant la lécanidipine 10mg à l'amlodipine 5mg et la lacidipine 2mg chez 828 patients de plus de 60 ans suivi pendant environ 1 an⁵⁰ : une réduction du risque d'œdème périphérique sous lécanidipine par rapport à l'amlodipine ($OR=2,29$ [IC95% 1,41-3,71], $p < 0,001$) et par rapport à la lacidipine ($OR=0,44$ [IC95% 0,21-0,93]). Un essai randomisé en double-aveugle⁵¹ (131) a comparé deux DHP de première génération (félodipine 2,5mg ; amlodipine 5mg). Des œdèmes périphériques ont été observés chez respectivement 14,7% et 26,4% des patients ($p=0,001$).

Enfin, un essai croisé randomisé en ouvert sur 80 patients hypertendus (132) montre une réduction de l'incidence des œdèmes des membres inférieurs lorsque l'ICa (Amlodipine 10mg) est associé à un ARAII (valsartan 160mg). Ce bénéfice est observé sur deux mesures : le volume pied et cheville ($p < 0,01$) et la pression sous-cutanée prétilbiale ($p < 0,01$).

⁴⁹ Cette méta-analyse inclut 8 essais contrôlés randomisés (2034 patients avec HTA légère à modérée). Elle compare la tolérance de la lécanidipine par rapport aux dihydropyridine de première génération et de seconde génération sur les principaux effets indésirables connus des DHP.

⁵⁰ Au total, 109 événements indésirables ont été observés : 26% sous lécanidipine, 28% sous amlodipine et 22% sous lacidipine. Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été observés chez 11% des patients traités par lécanidipine, 16% avec amlodipine et 8% avec lacidipine.

⁵¹ Essai randomisé en double aveugle incluant des patients de plus de 65 ans ($n=534$) suivis pendant 9 semaines.

17.4 Effets indésirables des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

17.4.1 Résumés des caractéristiques des produits et pharmacovigilance

Les effets indésirables les plus fréquents repris dans les RCP des IEC sont rappelés dans le tableau ci-dessous (Tableau 30).

Tableau 30 : Effets indésirables les plus fréquents des IEC inclus dans les AMM

Spécialité	Principaux événements indésirables
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	- Toux sèche et irritative (non productive) et dyspnée - Hypotension - Troubles de la fonction rénale dont insuffisance rénale - Angio-œdème - Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, dyspepsies, diarrhées, douleurs abdominales...) - Troubles cutanés (prurit, érythème, rash et alopecie) - Sensations vertigineuses, céphalées.

Concernant les médicaments bloquant le système rénine angiotensine aldostérone ou inhibiteurs de l'aldostérone (IEC et ARAII, spironolactone), une lettre aux prescripteurs avait été envoyée en septembre 2005 pour signaler un risque d'hyperkaliémie, à la suite de notifications croissantes, avec l'usage de ces médicaments soit en prescription seule soit en co-prescription en dehors des indications de l'AMM, dans l'insuffisance cardiaque, et du non respect de la surveillance de la kaliémie. L'évaluation de ces observations a donné lieu à l'identification de facteurs de risque (âge supérieur à 70 ans, altération de la fonction rénale, présence de diabète).

17.4.2 Données de la littérature

► Cancer

Concernant le cancer du rein, la méta-analyse de Corrao précédemment citée (106) n'intègre que trois études portant sur les IEC (2 cas contrôle et une étude de cohorte). Les IEC sont associés à une augmentation du risque de 43% de survenue d'un cancer rénal par rapport à placebo (OR=1,43 [IC95% 1,23-2,01]).

Aucun lien n'a été mis en évidence dans la méta-analyse en réseau de Bangalore (38), déjà citée, entre le traitement par IEC et un éventuel excès de risque de cancer toutes localisations confondues (OR=1,00 [IC95% 0,92- 1,09]). Ce résultat est confirmé dans la méta-analyse de Sipahi (133) sur le risque de nouveau cancer (OR=1,01 [IC95% 0,95- 1,07]), de décès par cancer (OR=1,00 [IC95% 0,88- 1,13]) ou de cancer digestif (OR=1,09 [IC95% 0,88- 1,35]).

Deux études non expérimentales précédemment citées concernant respectivement le cancer du sein (118) et les cancers toutes causes (119) ne montrent pas d'augmentation du risque sous IEC par rapport à l'absence d'un traitement antihypertenseur dans le cas du cancer du sein, et par rapport aux bêtabloquants dans le cas des cancers toutes causes.

► Angioedèmes

Les publications sur ce critère reposent sur des études rétrospectives de cas. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. On observe que plus de la moitié des cas rapportés d'angioedèmes sont apparus alors que le patient est traité par IEC (Tableau 31).

Le taux d'incidence généralement repris dans la littérature est de 1% (134), mais la source de ce chiffre est très incertaine.

Tableau 31 : Relation observée entre inhibiteurs de l'enzyme de conversion et angioœdèmes

Auteur, date de publication	Contexte	Nombre d'angioœdèmes	Nombre d'angioœdèmes sous IEC	Remarques
Bluestein <i>et al.</i> , 2009 (135)	Prise en charge en urgence Hôpital 5 ans de suivi	166 cas	50/166 30% [IC95% 23-38]	Symptômes plus fréquent chez les plus de 65 ans
Kymizakis <i>et al.</i> , 2004 (136)	Revue rétrospective 5 ans de suivi	31 cas	27/31 87%	Les auteurs déconseillent les ARAI chez les patients avec antécédent d'angioœdème dus à des IEC
Mahoney et Devaiah, 2008 (137)	Hôpital 5 ans de suivi	182 cas	63%	Origine africaine : 81%
Chiu <i>et al.</i> , 2001 (138)	Hôpital 5 ans de suivi	108 cas	74/108 68,5%	Origine africaine : 90,7% Femme : 75 %
Sondhi <i>et al.</i> , 2004 (139)	Hôpital 5 ans de suivi	70 cas	45/70 64%	Origine africaine : 91% Femmes : 65 %
Pillans <i>et al.</i> , 1996 (140)	Rapport spontané 1981_1994 (NZ) 13 ans de suivi	68 cas	1,2/1000	

► Toux

Une méta-analyse a été identifiée sur ce critère (141). Elle porte sur 125 essais contrôlés randomisés⁵² publiés entre 1990 et 2010 (198 130 patients dont 111 798 traités par IEC). L'incidence d'une toux sous énalapril dans les études cliniques est estimée à 11,48% [IC95% 9,54-13,41] et un arrêt du traitement pour cause de toux est observé dans 3,08% des cas [IC95% 2,23-3,93]. L'objectif de cette étude était de comparer ces résultats à l'incidence d'une toux ou d'un arrêt de traitement estimée à partir des données déclarées par les industriels auprès de la FDA (Physicians Desk reference / drug label). Les auteurs observent que l'incidence d'une toux estimée dans la méta-analyse est 9 fois plus importante que l'incidence observée dans les données issues des déclarations à la FDA (1,3%, $p < 0,001$) et que l'incidence d'un arrêt de traitement est 31 fois plus élevée (0,1%, $p < 0,001$). Compte tenu des différences observées, les auteurs suggèrent la mise en place d'actions permettant d'assurer que les données de tolérance reprises dans les documents relatifs aux médicaments destinés aux patients soient régulièrement mises à jour au regard des données disponibles dans la littérature.

Les 2 revues de synthèses analysées estiment que l'incidence d'une toux sous IEC est comprise entre 5% et 35%⁵³ (142) et entre 5% à 10% (143) La première s'est intéressée aux IEC quelle que soit la pathologie associée, ce qui permet aux auteurs d'observer que la toux était plus fréquente chez les patients insuffisants cardiaques que chez les patients hypertendus. La seconde s'est intéressée spécifiquement aux IEC dans le cadre d'un traitement antihypertenseur ce qui peut expliquer la différence des incidences observées.

Cet effet indésirable n'est pas dose dépendant et survient plus fréquemment chez les femmes et les patients d'origine asiatique. Il est transitoire, apparaît dans les premières semaines de traitement et est réversible à l'arrêt du traitement (dans les 3 à 5 jours).

⁵² Les études devaient avoir inclus plus de 100 patients suivis pendant au moins 3 mois

⁵³ Revue de synthèse portant sur XXX études publiées entre 1985 et 2004.

17.5 Effets indésirables des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

17.5.1 Résumés des caractéristiques des produits et alerte de pharmacovigilance

Les effets indésirables les plus fréquents repris dans les RCP des ARAII sont rappelés dans le tableau ci-dessous (Tableau 32).

Tableau 32 : Effets indésirables les plus fréquents des ARAII repris dans les AMM

Spécialité	Principaux événements indésirables
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	- Troubles du métabolisme et de la nutrition: hyperkaliémie, hyponatrémie. - Hypotension orthostatique. - Troubles du système nerveux: vertiges hypostatiques ou non, céphalées, asthénie. - Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsies. - Troubles cutanés et sous-cutanés: angio-œdème, éruption, urticaire, prurit. - Troubles rénaux et urinaires: altération de la fonction rénale incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque - Une toux a également été rapportée à des fréquences variables

Les ARAII sont concernés par la lettre adressée aux prescripteurs en septembre 2005 pour signaler un risque d'hyperkaliémie avec l'usage de ces médicaments soit en prescription seule soit en co-prescription en dehors des indications de l'AMM, dans l'insuffisance cardiaque, et du non respect de la surveillance de la kaliémie (cf. ci-dessus).

A la suite de la publication d'une méta-analyse dans le Lancet en juin 2010 sur l'augmentation du risque de cancer avec un ARAII (144), l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a initié une évaluation de l'ensemble des données pour la classe des sartans. Aliskiren (RASILEZ et RASILEZ HCT), nouvel antihypertenseur, inhibiteur de la rénine, a été inclus dans cette évaluation compte tenu du risque de l'hyperplasie intestinale réversible observé en pré-clinique. Les conclusions de cette évaluation ne sont à ce jour pas encore disponibles.

17.5.2 Données de la littérature

► Cancers

Deux méta-analyses récentes ont été identifiées sur le lien entre cancer et ARAII (38,144), avec des conclusions divergentes.

La méta-analyse de Sipahi (144) inclut 9 essais randomisés parus avant 2009, caractérisés par un suivi minimum de 12 mois et un effectif minimum de 100 patients. Le telmisartan est utilisé chez 88% des patients. La durée moyenne de suivi est de 4 ans.

Les données sur la survenue d'un nouveau cancer étaient disponibles dans 5 essais pour 61 590 patients, avec un groupe contrôle sous placebo dans 5 études, IEC dans 3 études et BB dans 1 étude. Les résultats indiquent une augmentation du risque de survenue de cancer avec les ARAII par rapport au groupe contrôle (RR=1,08 [IC95% 1,01-1,15], p=0,016). Lorsque l'analyse se limite aux études dans lesquelles le suivi des cancers était pré-spécifié, le risque est plus élevé (RR=1,11 [IC95% 1,04-1,18], p=0,001). L'analyse réalisée sur la localisation des cancers montre que l'occurrence d'un nouveau cancer n'est statistiquement différente que pour les cancers du poumon (RR=1,25 [IC95% 1,05-1,49], p=0,01).

Les données sur les décès par cancer étaient disponibles dans 8 essais pour 93 515 patients. Aucune différence significative n'a été observée (RR=1,07 [IC95% 0,97-1,18], p=0,183).

La publication de Bangalore (38) rapporte les résultats de 3 méta-analyses réalisées selon des méthodologies différentes⁵⁴ sur la base de 70 essais contrôlés randomisés avec un bras intervention sous antihypertenseur (ARAI, IEC, BB, ICa, D) et un suivi minimal de 12 mois (324 198 patients). La durée moyenne de suivi est de 3,5 ans, avec des études allant de 1 à 9 ans (Tableau 33).

Les résultats des trois méta-analyses sont similaires. En monothérapie à l'initiation du traitement, aucune augmentation du risque de développer un nouveau cancer n'a pu être mise en évidence par rapport au placebo, quel que soit l'antihypertenseur utilisé (tableau 17). Seule l'association IEC et ARAI montre un risque accru de développer un nouveau cancer (OR=1,14 [IC95% 1,02-1,28]).

Tableau 33 : Relation entre antihypertenseur et risque de cancer ou de décès par cancer (méta-analyse en réseau, modèle à effet fixe)

Classe thérapeutique	Cancers observés	OR vs placebo [IC95%]	Mortalité par cancer observée	OR vs placebo
Placebo	2,02%		1,32%	
ARAI	2,04%	1,01 [0,93 - 1,09]	1,33%	1,00
IEC	2,03%	1,00 [0,92 - 1,09]	1,25%	0,95
Bétabloquant	1,97%	0,97 [0,88 - 1,07]	1,23%	0,93
ICa	2,11%	1,05 [0,96 - 1,13]	1,27%	0,96
Diurétiques	2,02%	1,00 [0,90 - 1,11]	1,30%	0,98
IEC+ARAI	2,3%	1,14 [1,02 - 1,28]	1,45%	1,10

Source : Bangalore 2011 (38)

À la suite de la publication de la méta-analyse de Sipahi (144), un suivi de cohorte a été réalisé (145). Cette cohorte a comparé l'incidence des cancers sous ARAI versus IEC. Elle a inclus, 425 285 patients danois de plus de 35 ans suivis entre 1998 à 2006. Cette étude montre une absence de différence significative sur le risque de cancer sous ARAI par rapport aux IEC (RR=0,99 [0,95 ; 1,03]).

En 2010, la FDA s'est saisie de cette question. Elle a réalisé une méta-analyse de 31 essais, incluant plus de 156 000 patients (84 461 sous ARAI et 71 355 sous comparateurs, non-ARAI). L'incidence de la survenue des cancers a été de 1,82/100 patients année dans le groupe ARAI versus 1,84/100 patients années dans le groupe non-ARAI (RR=0,99 [0,92 ; 1,06]). Aucune différence n'a été observée sur l'ensemble des types de cancer étudiés (Tableau 34).

La FDA conclut que les ARAI n'augmentent pas le risque de cancers.

⁵⁴ Les méthodologies utilisées sont la méta-analyse en réseau (modèle à effet fixe), la méta-analyse en comparaison directe et l'analyse séquentielle.

Tableau 34 : Résultats de la méta-analyse de la FDA sur le lien entre ARAII et risque de cancer

Type de cancers	RR vs non-ARAI [IC95%]
Tous types de cancer	0,99 [0,92 ; 1,06]
Cancer fatal	1,04 (0,96 ; 1,06]
Cancer du sein	1,06 [0,90 ; 1,23]
Cancer du poumon	1,07 [0,89 ; 1,29]
Cancer de la prostate	1,05 [0,95 ; 1,17]

Source : Méta-analyse FDA

► Angioédèmes récidivants

Trois travaux ont été identifiés, posant la question de l'utilisation des ARAII chez un patients ayant développé un angioédème sous IEC (136,146,147)

La méta-analyse de 3 études (1 essai randomisé et 2 études rétrospectives) portant sur 71 patients conclut qu'il existe un risque de récurrence d'angioédème sous ARAII compris entre 2% et 17% (9.4% [IC95% 1.6%-17%]) pour les cas suspectés et un risque compris entre 0% et 9% (3.5% [IC95% 0.0%-9.2%]) pour les cas confirmés (146).

L'étude de cohorte rétrospective (147) analyse sur les 82 premiers cas d'angioédème, 16 récurrences sous ARAII ont été observées (20%).

18 Discussion et limites

18.1 Discussion

- Les publications étudiées confirment plusieurs effets indésirables listés dans les RCP.

Le risque accru d'incidence d'un diabète est suspecté avec un traitement par diurétiques ou bêtabloquants par rapport à placebo ou par rapport aux autres traitements antihypertenseurs. Ces deux traitements entraîneraient également un risque de développer des troubles de la sexualité par rapport à placebo ou par rapport aux autres antihypertenseurs. Par ailleurs, les troubles hydro-electrolytiques (hyponatrémie, hyperkaliémie) observés sous DIU sont des effets indésirables à surveiller en raison du risque associé d'hospitalisation par iatrogénie.

Le risque de développer un œdème périphérique sous ICa est également documenté dans les études publiées par rapport à un placebo et par rapport aux ARAII, avec un excès de risque suggéré des ICa-DHP de première génération par rapport aux ICa-DHP de 2^{ème} et 3^{ème} génération.

Deux effets indésirables sont documentés concernant les IEC. Le risque de développer un angioédème est identifié dans un grand nombre d'études rétrospectives de cas. A noter que, si le risque d'angioédème semble moindre avec les ARA II, quelques études indiquent un excès de risque de récurrence d'angioédème avec les ARAII. Le second effet documenté est le risque de toux sèche qui serait de l'ordre de 11% chez les hypertendus. A noter qu'il serait supérieur chez les insuffisants cardiaques.

Le risque d'insuffisance rénale aiguë lors d'initiation du traitement chez les patients en déplétion sodée est commun aux IEC, aux ARAII et à l'aliskiren. Ces antihypertenseurs sont également impliqués dans des élévations parfois importantes de la kaliémie lorsqu'ils sont utilisés en association entre eux et avec d'autres médicaments pouvant augmenter la kaliémie (Diurétiques hyperkaliémisants, anti-inflammatoires non stéroïdiens), particulièrement chez les patients avec insuffisance rénale ou/et insuffisance cardiaque.

- Le risque de cancer

La principale incertitude concerne l'existence d'un risque de cancer sous antihypertenseurs. S'il semble que les données soient rassurantes sur l'existence d'un risque de cancer du sein, deux méta-analyses récentes ont relancé le débat concernant le cancer du rein dans toutes les classes d'antihypertenseurs (106) et le cancer du poumon pour les ARAII (144). Concernant ce dernier point, deux méta-analyses (38,148) et une étude de cohorte réalisées après la publication de la méta-analyse de Sipahi (144) ont infirmé la suspicion d'un risque de cancer du poumon accru sous ARAII.

Les données actuelles ne permettant pas de conclure sur l'existence d'un lien entre cancer et les traitements antihypertenseur.

18.2 Limites

La principale limite d'une telle analyse tient au fait qu'elle est fortement soumise au biais de publication. Les liens éventuels que l'on peut discuter entre une classe médicamenteuse et un effet indésirable sont ceux qui ont fait l'objet d'études publiées.

Dans les essais de développement des médicaments relativement récents, les événements indésirables et les événements indésirables graves ont été recueillis de façon systématique pour obéir à des impératifs réglementaires, mais ces données sont rarement publiées. Dans les essais post-commercialisation, la qualité et la pertinence du recueil est très variable d'un essai à l'autre. Il est donc très difficile d'étudier les critères de tolérance de façon quantitative, en particulier dans des méta-analyses.

Quels que soient l'effet indésirable et la classe étudiés, une analyse fine des données expérimentales ou non expérimentales montre qu'à l'exception des effets indésirables inclus dans les RCP des différentes classes d'antihypertenseur, aucun lien ne peut être établi avec certitude entre ces effets et les médicaments. L'évaluation de la tolérance nécessite la mise en place d'études probantes, protocolisées pour juger le risque de survenue d'un effet indésirable sous traitement antihypertenseur et pour juger de leur influence clinique.

Enfin, il faut signaler que les données, malgré leurs limites, montrent qu'une analyse par classe de la tolérance est vraisemblablement inadaptée. En effet, au sein d'une même classe, plusieurs profils de tolérance peuvent coexister.

19 Ce qu'il faut retenir

Les 5 classes d'antihypertenseurs étudiées (DIU, BB, ICa, IEC et ARA II) sont globalement bien tolérées. En effet, si les effets indésirables sont relativement fréquents, quelle que soit la classe étudiée, ils sont le plus souvent non sévères et réversibles à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables étudiés dans les essais sont ceux qui sont connus et attendus et qui ont été identifiés dans les RCP respectifs des antihypertenseurs.

Évaluation de la persistance : une revue de la littérature

20 Méthode

20.1 Recherche documentaire

Période de recherche : 01/2000-12/2011

Langue de publication : anglais, français

Sources :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet produisant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie et économie.

Equation de recherches ::

Etape 1 :	<i>("Hypertension/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Antihypertensive Agents! /therapeutic use"[Mesh](explosion du terme) OR "Anti-hypertensive" [Title])</i> <i>AND ("Medication Adherence"[Mesh] OR "Patient Compliance"[Mesh]) OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR Adherence[Title] OR Compliance[Title])</i> <i>NOT</i> <i>"Glaucoma"[Mesh] OR "Ocular Hypertension"[Mesh] OR "Eye Diseases"[Mesh] OR "Optic Neuropathy, Ischemic"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh] OR "Neonatology"[Mesh] OR "Perinatology"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Insipidus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Complications"[Mesh] OR "Diabetes, Gestational"[Mesh] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "Parturition"[Mesh]OR "Neoplasms"[Mesh] OR "Gastroenterology"[Mesh] OR "Gastrointestinal Diseases"[Mesh] OR "Neurology"[Mesh] OR "Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Dementia"[Mesh] OR "Hypertension, Pregnancy-Induced"[Mesh] OR "Hypertension, Renovascular"[Mesh] OR "Intracranial Hypertension"[Mesh] OR "Ocular Hypertension"[Mesh] OR "Hypertension, Renal"[Mesh] OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh] OR "Hypertension, Portal"[Mesh] OR "Hypertension, Malignant"[Mesh] OR "Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase I "[Publication Type] OR cancer [title] Or Menopausal [title] OR Pregnancy [title] OR thyroid [title] OR healthy subject*[title] OR Pulmonary [title] Or infant[title]or child* [title] Or pediatri*[title] Or acute[title] Or emergency[title]</i>
-----------	--

La recherche documentaire a permis d'identifier 355 références.

20.2 Analyse qualitative des articles

Sur les 355 références identifiées, 67 ont été commandées d'après le résumé et analysées. Au final, 39 études princeps ont été intégrées dans l'analyse comparative des différentes classes d'antihypertenseurs. Une description synthétique des méthodes et des résultats de chaque étude retenue est présentée dans le document associé I disponible sur le site HAS.

20.2.1 Méthodologie

Toutes les études, à l'exclusion de six, sont des études de cohortes longitudinales rétrospectives réalisées à partir de bases de données provenant principalement de plans d'assurance publics ou privés. Cette méthodologie permet d'avoir une observation plus proche du comportement en vie réelle des patients par rapport à un essai clinique, dans lequel le protocole et le suivi dont bénéficie le patient biaisent son comportement. Une méta-analyse récente inclut 15 études de cohortes rétrospectives (149).

Les six publications étrangères ne retenant pas cette méthodologie portent sur 2 études avec répartition aléatoire des hypertendus entre les classes thérapeutiques (un essai italien (150-152) et un essai turque (153)) et une analyse de base de données issues d'études cliniques avec monitoring électronique (154). La seule étude française identifiée est une étude observationnelle longitudinale rétrospective réalisée auprès de 551 médecins cardiologues (155). Elle inclut 1955 hypertendus traités, ayant commencé une monothérapie dans les 3 ans précédant l'inclusion (2006/2007). L'analyse de patients encore traités après un an à 3 ans de traitement repose sur l'hypothèse qu'il faut distinguer les patients rejetant un traitement spécifique des patients rejetant tout traitement, quel qu'il soit.

Dans les études, les patients inclus sont généralement en instauration de traitement (32 études sur 38), c'est-à-dire qu'aucune prescription d'antihypertenseur (ou de l'antihypertenseur cible) n'est identifiée dans les données individuelles sur une période de 12 mois avant la prescription initiale (6 mois dans 3 études). La majorité des 5 études incluant des patients qui ne sont pas en instauration de traitement portent sur la comparaison des bithérapies fixes et libres (4/5).

20.2.2 Critères d'évaluation

La non-standardisation des définitions des principales variables études (persistance et observance) est une limite importante, qui pénalise tout travail de synthèse des études publiées. Afin d'analyser les études, nous nous sommes référés aux définitions établies par l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research* (IPSOR) en 2008 (156).

La persistance fait référence à l'action de continuer le traitement sur la durée prescrite. L'observance fait référence au degré de conformité du comportement du patient avec la prescription (durée, dose). La persistance et l'observance peuvent être étudiées relativement à un médicament spécifique (appelée par la suite persistance à un médicament) ou relativement au traitement antihypertenseur, quels que soient les changements thérapeutiques qui ont pu intervenir (appelée par la suite persistance thérapeutique).

La persistance est davantage étudiée que l'observance.

La persistance (continuité du traitement) est définie par l'absence d'un arrêt de traitement sur la période de suivi. Un arrêt de traitement est défini lorsqu'un délai de plus de 60 jours ou 90 jours est observé entre deux prescriptions. Cette définition de la persistance est critiquable du fait qu'elle ne tient pas compte de ce qu'une part non négligeable de patients reprend un traitement après un arrêt. Elle a cependant l'avantage d'être une mesure couramment utilisée ce qui permet de comparer les résultats.

L'observance (conformité au traitement) est définie par le rapport entre la durée couverte par les achats et la durée théorique de prescription. La durée théorique est soit l'année calendaire (365 jours), soit la durée de persistance (durée entre la prescription initiale et l'arrêt du traitement).

20.2.3 Stratégies médicamenteuses étudiées

Deux types d'études ont été identifiés : d'une part, les études comparant les différents traitements prescrits en instauration de traitement en monothérapie ; d'autre part, les études comparant les bithérapies fixes et les bithérapies libres (en instauration de traitement ou non).

Les traitements étudiés en monothérapie sont les ARAII, les IEC, les ICa, les BB et les D. Les études avec une période d'inclusion antérieure à 2000 travaillent avec une proportion faible de patients sous ARAII, de l'ordre de 5% à 7%. Dans les études plus récentes, avec des périodes d'inclusions sur 2000 – 2002, les patients sous ARAII représentent entre 10% et 20% de la cohorte. La répartition des autres traitements est très variable d'une étude à l'autre.

Concernant les bithérapies, les études s'intéressent aux différences potentielles de persistance ou d'observance selon que la bithérapie est dispensée en association fixe ou en association libre. Les bithérapies étudiées sont les associations (D+ARAI), (IC+IEC) et (IEC+D).

21 Résultats

21.1 Monothérapie versus monothérapie à 12 mois

Une méta-analyse récente étudie le comportement des patients prenant un traitement antihypertenseur en associant des études sur l'observance et sur la persistance (149). Elle inclut 15 études de cohortes rétrospectives sur bases de données administratives avec une période de suivi moyenne de 12,3 mois.

Ils montrent une relation significative entre le comportement des patients sous antihypertenseur en matière de persistance/observance et la classe prescrite en instauration de traitement. Les patients sous ARAII ont une probabilité deux fois plus importante d'avoir un comportement persistant/observant que les patients sous DIU et BB, les classes associées à la persistance/observance la plus faible.

21.1.1 Évaluation de la persistance

Toutes molécules confondues, le taux de persistance est faible. Selon l'étude de Vrijens (154), qui repose sur des études cliniques avec monitoring électronique, la moitié des patients ont arrêté leur traitement au bout de 12 mois. Au-delà de ce constat global, tous les travaux analysés observent une variabilité entre les différentes classes antihypertensives sur le critère de persistance.

En données brutes, les études dessinent à 12 mois une échelle de la persistance des patients, en fonction de la classe prescrite lors de l'instauration du traitement : les ARAII présentent les plus forts taux de persistance et la classe des DIU les plus faibles taux. Cet ordonnancement est observé que l'on étudie la persistance à un médicament spécifique ou la persistance au traitement antihypertenseur, quel qu'il soit (Tableau 35).

Les taux de persistance thérapeutique sur 12 mois seraient de l'ordre de 60% à 75% lorsque le traitement est initié avec un ARAII et de 40% à 61% avec un DIU. Les taux de persistance avec un IEC et un ICa sont inférieurs des taux avec un ARAII, mais restent assez proches en étant compris entre 59% et 71% pour un traitement initié par IEC et entre 55% et 68% pour un traitement initié par ICa. Les taux de persistance les plus faibles sont observés lorsque le traitement est initié avec un BB (entre 49% et 68%) ou un DIU (entre 40% et 61%).

Les taux de persistance au médicament prescrit lors de l'instauration de traitement sur 12 mois sont plus faibles. Ils seraient de l'ordre de 42% à 67% lorsque le traitement est initié avec un ARAII et de 21% à 45% avec un DIU. Les taux de persistance sont compris entre 37% et 61% pour un traitement initié par IEC, entre 45% et 55% pour un traitement initié par ICa et entre 34% et 50% pour un traitement initié avec un BB. Les taux les plus faibles sont observés pour les DIU avec une fourchette de 21% à 45%.

Tableau 35 : Données brutes de persistance à 12 mois (monothérapie en instauration de traitement)

	ARAI	IEC	ICa	BB	D	% de patients
Conlin <i>et al.</i> 2001 (157)	75% 67%	70%* 61%*	64%* 54%*	52%* 46%*	40%* 21%*	Achat dans les 3 mois encadrant la date anniversaire - TTT antihypertenseur - TTT initial (seul ou associé)
Hasford <i>et al.</i> 2002 (158)	IrbeS:61%* LoS : 45%* Autre :51%	42%	44%	50%	34%	TTT initial en monothérapie, sans arrêt >30 jours
Wogen <i>et al.</i> 2003 (159)	63%	53%*	50%*			Sans arrêt > 60 jours du TTT initial
Mazzaglia <i>et al.</i> , 2005 (160)	60% 50%	61% 49%	62% 45%	49% 33%	46% 28%	Sans arrêt > 60 jours - TTT antihypertenseur - TTT initial (seul ou associé)
Erkens <i>et al.</i> 2005 (161)	62%	60%	35%	35%	33%	Pas d'arrêt de plus de 120 jours et une prescription dans les 3 mois suivant la date anniversaire d'inclusion.
Perrault <i>et al.</i> , 2005 (162)	73%* 42%*	71%* 37%*	68%* 37%*	68%* 34%*	61% 30%	Sans arrêt > 60 jours - de TTT antihypertenseur - du TTT initial (seul)
Bourgault <i>et al.</i> 2005 (163)	66%	59%*	55%*	50%*	45%*	Sans arrêt > 90 jours de TTT antihypertenseur
Burke <i>et al.</i> 2006 (164)	71%	62%	59%	56%	56%	Sans arrêt > 90 jours suivant l'expiration de la prescription précédente TTT Initial
Patel <i>et al.</i> 2007 (165)	51.9%	48%	38.3%	40.3%	29.9%	Sans arrêt>60 jours suivant l'expiration de la prescription précédente TTT Initial
Siiskonen <i>et al.</i> 2007 (166)	90% 62%	90% 55%				Sans arrêt > 60 jours - de TTT antihypertenseur - du TTT initial
Elliott <i>et al.</i> 2007 (167)	69%*	65%*	60%*		56%*	Sans arrêt > 60 jours de TTT antihypertenseur
Hasford <i>et al.</i> 2007 (168)	26% 26%	32%* 28%*	30%* 26%*	28%* 26%*	25%* 22%*	Sans arrêt > 6 mois - de TTT antihypertenseur - du TTT initial

* : analyse de significativité

IrbeS = irbésartan, LoS = losartan

La non-persistance au médicament initial peut être due à un changement thérapeutique ou à un arrêt thérapeutique.

Les données concernant le changement thérapeutique (changement complet de classe) mettent également en évidence une variabilité entre les classes. Les conclusions sont hétérogènes et difficiles à interpréter de manière synthétique. Deux études observent des taux à 12 mois compris entre 8%-10% pour les ARAII et 18%-19% pour les DIU (157,160). Les 3 études réalisées en Italie (169-171) sont contradictoires avec ces résultats en présentant un taux élevé de changement thérapeutique sous ARAII. Degli explique cela par une modification des règles de remboursement en défaveur des ARAII au cours de la période de suivi (169). Enfin, les données françaises de l'étude Ol'métrise cardio (155), qui porte sur des patients qui sont toujours en traitement antihypertenseur 12 mois à 3 ans après l'instauration d'un traitement en monothérapie, le taux de rotation observé (abandon ou complément du traitement initial au profit d'une autre classe) est relativement faible à 12 mois (10% toutes classes confondues), avec un meilleur taux de persistance pour les ARAII (5%). Les résultats se distinguent des autres études quant aux DIU, avec un taux de rotation moins important de 13% (18% pour les IEC, de 17% pour les ICa, de 14% pour les BB).

Plusieurs études ont calculé le risque d'arrêt de tout traitement antihypertenseur (persistance thérapeutique) en fonction de la classe d'instauration de traitement, ajusté des autres variables disponibles dans les bases utilisées (Tableau 36).

Le risque d'arrêt de tout traitement antihypertenseur à 12 mois est significativement plus faible lorsque la classe prescrite en instauration est un ARAII. Le risque d'arrêter tout traitement est de 1,5 fois à 2,5 fois plus élevé lorsque le traitement est initié avec un DIU qu'avec un ARAII.

Tableau 36 : Données ajustées de persistance thérapeutique selon la classe d'instauration à 12 mois (risque de ne plus avoir aucun traitement antihypertenseur).

	ARAI	IEC	IC	BB	D	Variables d'ajustement
Bourgault <i>et al.</i> 2005 (HR) (163)	Réf	1.29 [1.16-1.43]	1.42 [1.27-1.60]	1.62 [1.45-1.80]	1.92 [1.73-2.14]	Age, sexe, année d'inclusion dans la cohorte
Degli Esposti <i>et al.</i> 2002 (HR) (169)	Réf	1.69 [1.42-2.02]	1.91 [1.60-2.3]	1.52 [1.27-1.83]	2.44 [2.04-2.92]	Age, sexe, comorbidité (cardiopathie, diabète, asthme), hospitalisation pour MCV, plus de 2 comorbidités.
Esposti <i>et al.</i> 2004 (HR) (170)	Réf	1.39 [1.25-1.54]	1.66 [1.50-1.85]	-	1.85 [1.67-2.06]	Age, sexe, comorbidité (cardiopathie, diabète, asthme), hospitalisation pour MCV, plus de 2 comorbidités.
Erkens <i>et al.</i> 2005 (OR) (161)	3.4 [2.6-4.5]	2.8 [2.1-3.8]	1.1 [0.8-1.4]	1.3 [1.0-1.7]	Réf	Age, sexe, année d'instauration du TTT, co-TTT (diabète, hypolipémiant, asthme), hospitalisation ECV.
Perreault <i>et al.</i> 2005 (RR) (162)	0.71 [0.67-0.75]			-	Réf	Age, sexe, nombre de changement thérapeutique, environnement rural, couverture sociale, comorbidités, traitement concomittant, nombre de doses/jour, nombre de classes, nombre de médecins, hospitalisation.
Mazzaglia <i>et al.</i> 2005 (HR) (160)	0.44 [0.41-0.48]	0.5 [0.47-0.54]	0.56 [0.52-0.60]	0.7 [0.65-0.75]	Réf	Age, sexe, PA initiale, comorbidité (diabète, BPCO), score de pathologie chronique, antécédents familiaux (CV, diabète, dyslipidémie).
Burke <i>et al.</i> 2006 (différence de risque) (164)	-8.4 [9.9-7.1]	Réf	+3.4 [2.7-4.1]	+6.2 [5.6-6.9]	+6.2 [5.5-6.8]	Age, année de début, TTT hypolipémiant, âge de l'hypertension, fumeur.
Elliott <i>et al.</i> 2007 (HR) (167)	Réf	1.14 [1.09-1.20]	1.32 [1.26-1.39]	-	1.53 [1.47-1.61]	Age, sexe, année d'inclusion dans la cohorte, Index de comorbidité Charlson, traitement concomittant.
Patel <i>et al.</i> 2007 (HR) (165)	0.593 P<0.0001	0.640 P<0.0001	0.859 P<0.0001	0.819 P<0.0001	réf	âge, sexe, comorbidités, type d'assurance
Corrao <i>et al.</i> 2008 (HR) (171)	0.92 0.90-0.94	Réf	1.08 1.06-1.09	1.64 1.62-1.67	1.83 1.81-1.85	Age, sexe, traitements concomittants
Prandin <i>et al.</i> 2007 (24 mois, OR) (152)	Réf	0.94 0.79-0.99	0.76 0.54-0.85	0.67 0.57-0.79	0.56 0.38-0.84	Age, sexe, nombre prise/jour

Une étude a plus précisément suivi les patients qui ont connu un arrêt de traitement (163) pour observer que 75% des patients sous ARAII reprennent un traitement antihypertenseur dans les 12 mois suivant un arrêt de 2 mois minimum (IEC=71%, ICa=62%, BB=54%, D=45%). Après ajustement de l'âge, du sexe et de l'année d'entrée dans la cohorte, la probabilité que le patient reprenne un traitement antihypertenseur est significativement inférieure lorsque le traitement initial n'est pas un ARAII (-12% sous IEC ; -35% et -38% sous ICa et DIU ; -43% sous BB).

Une étude rétrospective néerlandaise réalisée sur plus de 35 000 patients en prévention primaire et en instauration de traitement (172) observe un taux nettement inférieur : seuls 19% des patients ont repris un traitement dans les 12 mois et 36% dans les deux ans. Cela peut s'expliquer par la différence de définition de l'arrêt, qui est de 90 jours entre deux prescriptions dans l'étude de Bourguault et de 180 jours dans l'étude de Van Wijk. La probabilité de reprendre un traitement serait d'autant plus faible que l'arrêt dure longtemps. La reprise d'un traitement antihypertenseur, toutes classes confondues, est corrélée avec une hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire (OR=2.2 ; IC95% 1.84-2.63) et la prescription d'un traitement cardiovasculaire (OR=1.25 [IC95% 1.11-1.40]).

21.1.2 Évaluation de l'observance

L'observance est moins étudiée que la persistance. Les six études identifiées observent la même échelle que celle décrite pour la persistance (159,165,167,169,170,173), avec une observance supérieure lorsque le traitement est initié avec un ARAII (Tableau 37).

Tableau 37 : Observance sur 12 mois (monothérapie en instauration de traitement)

	ARAI	IEC	ICa	BB	D	
Degli <i>et al.</i> 2002 (169)	58% 33%	40% 30%	31% 24%	38% 31%	30% 23%	% de patients avec plus de 273 jours : - de TTT antihypertenseur - de TTT initial
Wogen <i>et al.</i> 2003 (159)	75.3%	67.2%	64.6%			MPR ajusté (TTT initial)
Degli Esposti <i>et al.</i> 2004 (170)	55% 42%	43% 32%	35% 27%	43% 37%	35% 26%	% de patients avec plus de 273 jours : - de TTT antihypertenseur - de TTT initial
Elliott <i>et al.</i> 2007 (167)	89% 90%	85% 90%	78% 85%		73% 79%	MPR ajusté (tout TTT) - sur 365 jours - sur durée de persistance
Patel <i>et al.</i> 2007 (165)	38.5% + 41%	39.2% +39%	32% +23%	33% +23%	24.2% Rèf	% patients avec MPR>80% (non ajusté) Proba que MPR individuel>80% (ajusté)
Siegel <i>et al.</i> 2007* (173)	0,649 (p<0,001)	rèf	0,647 (p<0,001)	0,83 (p<0,01)	0,692 (p<0,001)	Proba que MPR individuel>80% (OR ajusté)

* Siegel, 2007 : Monothérapie sur patients en traitement antihypertenseur depuis une durée inconnue, résultats sur 18 mois.

L'étude de Vrijens (154) étudie plus précisément l'observance (toutes molécules confondues) à partir d'études cliniques avec monitoring électronique. En transversal sur une journée, 10% des doses sont oubliées dont 42% ponctuellement sur la journée, 15% pour deux jours consécutifs et 43% pour 3 jours ou plus. Sur 12 mois, 95% des patients oublient au moins une dose et 48% des patients ont un arrêt de traitement de 3 jours ou plus. Les prescriptions sont mieux observées le matin que le soir et les oublis de dose interviennent davantage le week-end.

Van Wijk *et al.* ont étudié le lien entre une mauvaise observance initiale et l'arrêt ultérieur total de tout traitement antihypertenseur (174), à partir d'une étude cas-témoin réalisée en rétrospectif sur une base de données administrative (Base Pharmo, Pays-Bas). Après ajustement, les patients non observants ont un risque 3 fois supérieur d'arrêter leur traitement que les patients observants (OR ajusté=2,86 [IC95% 2,52-3,24]).

21.2 Monothérapie versus monothérapie à moyen terme

Sur un suivi de 2 à 4 ans, l'échelle observée à 12 mois entre les différentes molécules reste la même (Tableau 38).

Tableau 38 : Persistance et observance à moyen terme (monothérapie en instauration de traitement)

		ARAI	IEC	IC	BB	D	% de patients
<i>Évaluation de la persistance à plus de 24 mois</i>							
Friedman <i>et al.</i> , 2010 (175)	2 ans	OR=1.22* OR=1.22*	OR=1.37* OR=1.23*	OR=1.13* OR=1.23*	OR=1.08* OR=1.15*	Ref Ref	- ont tjs un TTT HTA - ont tjs le TTT initial
Lachaine <i>et al.</i> 2008 (176)	2 ans	93% 61%	91% 59%	92% 64%	87% 69%	89% 53%	- ont tjs un TTT HTA - ont tjs le TTT initial
Siiskonen <i>et al.</i> 2007 (166)	2 ans	87% 48%	84% 43%				Sans arrêt > 60 jours - de TTT antihypertenseur - du TTT initial
Veronesi <i>et al.</i> , 2007 (150) Prandin <i>et al.</i> 2007 (152) Borghi <i>et al.</i> 2007 (151)	2 ans	68.5%	61.5%	51.6% (p<0.05)	48.8% (p<0.05)	34.4% (p<0.01)	Maintien du TTT initial (étude prospective, n=347) Même étude (n=347) Même étude sur patients >65 ans (n=301)
Vinker <i>et al.</i> 2008 (177)	3 ans	59%	53%	54%	(Selectif) 59%	50%	% TTT sans arrêt sur 3 mois consécutifs
Bourgault <i>et al.</i> 2005 (163)	3 ans	53%	40%*	38%*	34%*	29%*	Sans arrêt > 90 jours de TTT antihypertenseur
Hasford <i>et al.</i> 2007 (168)	3 ans	11% 11%	17% 14%	15% 12%	14% 12%	11% 9%	Sans arrêt > 6 mois - de TTT antihypertenseur - du TTT initial
Perreault <i>et al.</i> 2005 (162)	3 ans	59%	58%	58%	57%	48%	Sans arrêt > 60 jours de TTT antihypertenseur
Poncelet <i>et al.</i> 2007 (155)	3 ans	88% RR=0.286*	60% Ref	59% Ref	66% Ref	76% RR=0.66*	Persistance au TTT initial Population spécifique de patients en traitement.
Conlin <i>et al.</i> 2001 (157)	4 ans	67% 51%	65%* 46%*	60%* 41%*	47%* 35%*	47%* 16%*	achat dans les 3 mois encadrant la date anniversaire - tout TTT HTA - TTT initial (seul ou associé)
Burke <i>et al.</i> 2006 (164)	4 ans	42.2%	39.6%	35.3%	33.3%	30.7%	Prescription dans les 90 jours suivant l'expiration de la prescription précédente TTT Initial
Van Wijk <i>et al.</i> 2005 (178)	10 ans	-	61%	45%	31%	38%	Achat de 2 prescriptions d'antihypertenseur par an sur 10 ans
<i>Evaluation de l'observance à plus de 24 mois</i>							
Lachaine <i>et al.</i> 2008 (176)	2 ans	65% 44%	65% 44%	64% 48%	60% 51%	51% 34%	MPR>80% sur la durée de persistance - tout TTT HTA - TTT initial

* : différence significative avec référence

Les études avec un suivi de plus de 4 ans observent que la chute de la persistance intervient dans les 12 premiers mois, pour se stabiliser ensuite (157,171,178). Selon l'étude de Colin (157), une réduction d'environ 4% est observée tous les 6 mois, similaire entre les 5 classes. Au bout de 4 ans, entre 13% et 19% de patients ont connu un changement thérapeutique (sauf pour les DIU avec 33%) et 44% ont cessé tout traitement antihypertenseur. Les deux autres études observent ce décrochage sur la première année, toutes molécules confondues. Dans l'étude de Corrao (171), le taux de patients ayant arrêté tout traitement est de 40% à 12 mois et de 50% à 5 ans : 81% des épisodes de modifications de traitement (arrêt total, adjonction d'une autre classe ou changement pour une autre classe) observé sur une période de 5 ans se sont produits au cours de la première année. Dans l'étude de Van Wijk (178), le taux de patients ayant un traitement continu est de 61% la première année et de 40% au bout de 10 ans.

Selon Hasford (168), le déclin interviendrait même dans les trois premiers mois de traitement. Selon cette étude, la durée de persistance serait extrêmement faible puisqu'ils observent environ 100 jours pour un ARAI, un IEC ou un ICa, 80 jours pour un BB et 30 jours pour un D. Toutes classes comprises, 12% des patients en instauration de traitement n'ont qu'une seule prescription d'antihypertenseur sur les 3 années de suivi, et 25% n'ont pas plus de 3 prescriptions. Ils concluent que la persistance, même avec la classe la mieux tolérée, n'est pas suffisante pour assurer un contrôle de l'HTA. Selon cette étude, plus de 80% des patients ont un arrêt thérapeutique de plus de 6 mois sur les 3 années de suivi, quelle que soit la classe prescrite en instauration de traitement.

Le poids majeur des premiers mois est confirmé par l'essai réalisé par Koylan sur une période de 6 mois (153). Il montre que 90 % des patients prennent leur traitement tous les jours sur le premier mois sans différence entre les trois molécules étudiées (ARAI, IEC, ICa). Le pourcentage de patients observant est significativement supérieur dans le bras ARAI dès le troisième mois ($p=0,0005$). A six mois, 11% des patients sous ARAI ont un traitement modifié, dont 64% pour une augmentation du dosage. Le taux de patients avec modification de traitement est de 18% sous IEC et 17% sous IC.

L'apparition rapide des effets indésirables, si le patient s'avère intolérant, peut être un élément explicatif.

Cette observation selon laquelle la persistance se joue principalement dans les premières semaines du traitement est remise en question dans l'étude française (155). Chez des patients qui poursuivent un traitement sur plus de 12 mois, Poncelet observe un taux de rotation faible et constant dans le temps, ce qui évoque selon lui davantage un phénomène « d'usure » qu'un comportement raisonné de la part du prescripteur (155). Il évoque également l'hypothèse selon laquelle il existerait un temps de latence avant que le médecin ne modifie le traitement s'il ne permet pas de réduire la pression artérielle.

21.3 Bithérapie fixe versus bithérapie libre

Les études mettent en évidence que les bithérapies fixes sont caractérisées par une meilleure persistance (179,180) et une meilleure observance (179,181-183) par rapport aux bithérapies libres (Tableau 39).

Tableau 39 : Observance et persistance à 12 mois des bithérapies fixes et bithérapies libres.

	Bithérapie libre	Bithérapie fixe	
<i>Persistance à 12 mois</i>			
Dezii <i>et al.</i> , 2000 (180)	68.7% 57.8%	70.0% 57.5%	% patients sans arrêt de prescription >90 jours Lisinopril/HCTZ (p<0,05) Enalapril/HCTZ (p>0,05)
Brixner <i>et al.</i> , 2008 (179)	28% 19%	73% 54%	% patients sans arrêt de TTT > 60 jours (données ajustées) 180 jours (p<0,001) 365 jours (p<0,001)
<i>Observance à 12 mois</i>			
Brixner <i>et al.</i> , 2008(179)	53%	62%	MPR (données ajustées)
Dickson <i>et al.</i> , 2008 (181)	49%	63%	MPR (données ajustées)
Dickson <i>et al.</i> , 2008 (182)	48%	59%	MPR (données ajustées)
Gerbino <i>et al.</i> , 2007 (183)	69%	88%	MPR (données brutes)

L'étude de Jackson (184) montre une observance similaire entre une bithérapie libre (MPR=75%) et une trithérapie associant une bithérapie fixe et une troisième molécule (MPR=73%). En revanche, l'observance est inférieure pour une trithérapie libre (MPR=60%).

L'étude de Patel compare l'observance et la persistance à un DIU selon qu'il est prescrit en monothérapie ou en bithérapie fixe avec un ARAII, un IEC ou un BB (185). Dans tous les cas, la prescription d'un DIU en association fixe avec un autre antihypertenseur permet une observance (OR compris entre 0,40 et 0,49) et une persistance (OR compris entre 0,37 et 0,38) supérieures à une prescription en monothérapie. La probabilité d'arrêter le traitement est réduite de moitié avec une bithérapie fixe (HR=0,53 ; p<0,0001).

Une méta-analyse récente (186) analyse l'observance et la persistance comparées entre associations fixes et libres. La mesure de l'observance repose sur 2 essais et 3 études de cohorte, soit 18 000 participants, et montre que les associations fixes sont associées à une meilleure observance que les associations libres (OR=1,21 [IC95% 1,03 ; 1,43], p=0,02). La mesure de la persistance repose sur 3 études de cohorte, soit 12 650 participants, qui ne relèvent pas de différence significative (OR=1,54 [IC95% 0,95 ; 2,49] p=0,07).

21.4 Les déterminants de la persistance à un traitement antihypertenseur.

Les raisons évoquées pour expliquer une variabilité de la persistance et de la tolérance entre les différentes classes sont principalement l'apparition d'effets indésirables et l'inefficacité sur la réduction de la pression artérielle. Ainsi, dans l'étude française de Poncelet (155), les médecins expliquent la modification du traitement initial par une efficacité insuffisante (60% des rotations) et/ou des effets indésirables (55% des rotations). L'apparition d'une atteinte des organes cibles (12%), de nouveaux facteurs de risque (3%) ou d'une comorbidité (4%) étaient moins souvent incriminées.

D'autres déterminants ont été identifiés, expliquant un arrêt de tout traitement hypertenseur. Les résultats convergent en ce qui concerne l'influence positive de l'âge, du diabète ou des antécédents cardiovasculaires et l'influence négative du nombre de médicaments.

- L'âge est un facteur de persistance (150,152,160,162,166,170,175,181,187) ou d'observance (159,176,187,188). Seules deux études ne trouvent pas de lien significatif entre l'âge et la persistance (168,177).
- La présence d'un diabète ou d'un traitement du diabète est un facteur de persistance (160-162,170,174,177,181). Une seule étude ne démontre pas ce lien de manière significative (168). Trois études identifient une relation significative entre persistance et présence d'une dyslipidémie (161,162,174).
- Le nombre de médicaments ou de dose/jour serait un facteur de non observance (176) ou de non persistance (150,152), sauf dans une étude montrant une relation à 6 mois entre forte observance et plus de 5 médicaments (189).
- La présence d'antécédents cardiovasculaires est un facteur de persistance (161,162,166,170,174,181). L'influence des antécédents familiaux n'a été étudiée que dans une étude qui montre un lien entre meilleure persistance et antécédents familiaux (160). Ce lien est également observé avec une forte observance à 6 mois (189).

Les résultats sont contradictoires sur l'influence du sexe, puisque le fait d'être un homme peut être non significatif (168,170,181), peut être un facteur de moindre persistance (152,160,162,188) ou un facteur de meilleure persistance (161,166,177). Une étude observe que les femmes seraient plus persistantes lorsque l'on étudie la persistance à un traitement antihypertenseur mais moins persistantes au traitement initial, indiquant en cela une propension plus importante à changer de traitement dans les deux premières années (175). Ce manque de cohérence a été également soulevé dans la revue de Fitz-Simon (190).

Les travaux de Degli (169,170) et Friedman (175) établissent qu'avoir moins de 2 comorbidités augmente le risque d'arrêt du traitement. Selon l'étude française sur des patients encore en traitement 12 mois à 3 ans après l'instauration du traitement (155), la survenue d'une insuffisance cardiaque ou rénale est associée à l'abandon du traitement initial au profit d'une autre classe ($RR=1,68$; $p=0,02$), tandis que la survenue d'une HVG retarde la rotation ($RR=0,614$; $p=0,04$). L'étude de Mazzaglia (160) suggère au contraire que le risque d'arrêt du traitement augmente de manière significative avec la sévérité de l'hypertension initiale et avec la sévérité de l'état de santé du patient.

L'étude de Friedman sur une population de patients de plus de 65 ans (175) recherche l'influence de variables sociodémographiques et observe que la persistance est plus forte en milieu rural, et qu'elle augmente avec le revenu des patients. Une étude italienne, réalisée sur une population de plus de 70 000 adultes urbains (40-80 ans) en instauration de traitement, s'intéresse à trois facteurs socioéconomiques : le revenu, la nationalité et la composition du ménage. Toutes choses égales par ailleurs, aucune relation significative n'est observée sur la probabilité d'arrêter le traitement la première année, à l'exclusion des immigrants non originaires des pays occidentaux qui présentent un risque supérieur par rapport aux italiens (191).

22 Discussion et limites

22.1 Discussion

L'analyse du comportement des patients hypertendus quant à leur traitement se fonde principalement sur le critère de persistance (192). L'observance est comparativement peu étudiée, sauf lorsqu'il s'agit de mesurer un impact sur l'efficacité du traitement (cf. discussion ci-dessous).

Les conclusions de cette analyse de la littérature sont homogènes, malgré une hétérogénéité des méthodes appliquées dans les travaux princeps : le risque de ne plus être sous traitement antihypertenseur à 12 mois est réduit lorsque le traitement est initié avec un ARAII ou un IEC par rapport à une initiation avec un DIU ou un BB (190,192-195).

Les taux de persistance et d'observance dans le traitement de l'hypertension sont préoccupants, quelle que soit la classe utilisée pour instaurer le traitement.

- Analyses de la relation entre efficacité du traitement et observance/persistance

L'intérêt porté à l'observance et à la persistance repose sur l'hypothèse qu'un comportement observant ou persistant se traduit par des résultats positifs en termes de santé. Sur les 139 études analysées par Cramer sur les traitements antihypertenseur, hypolipémiant et antidiabétique, un tiers analysaient le lien entre observance/persistance et résultat clinique (194). La majorité (73%) montrait qu'une bonne observance/persistance a une influence positive sur le résultat clinique.

De son analyse de 18 études incluant toutes les classes d'antihypertenseurs, Costa (192) extrait comme message principal, que les patients observants ont une pression artérielle plus faible que les patients peu ou non observants, avec une probabilité d'atteindre une pression cible inférieure pour les patients non observants. Cependant, les méthodologies appliquées dans ces études observationnelles ne sont pas adaptées. Les travaux spécifiques à cette problématique sont récents et encore peu nombreux : 1 seule étude a été identifiée sur l'impact de l'arrêt du traitement (196), 5 études sur l'impact d'une mauvaise observance (189,197-200). Les sources de données sont variées (essai randomisé, base de donnée administrative, base de données médicales), ainsi que les méthodes (modélisation, étude rétrospective cas-témoin, étude rétrospective longitudinale).

L'étude réalisée sur le critère de persistance (196) montre qu'un arrêt du traitement dans les deux premières années est associé sur un suivi de 4 ans avec une augmentation du risque de premier IDM de 15% (RR=1,15 [IC95% 1,00 -1,33]) et d'AVC de 28% (RR=1,28 [IC95% 1,15-1,45]), après ajustement notamment sur l'âge, le sexe. Les études sur le critère d'observance, décrites ci-après, établissent qu'une forte observance (MPR >80%) réduiraient de plus de 20% le risque d'ECV. Un essai randomisé sur 350 hypertendus faibles à modérés non compliqué (152) permet d'observer que la pression systolique et diastolique augmentent chez les patients ayant arrêté tout traitement hypertenseur (pas d'analyse statistique).

Les travaux analysant le lien entre observance et ECV sont plus nombreux.

Un travail de modélisation à partir de données d'un essai clinique (ASCOT-LLA) a été réalisé pour simuler l'impact de la non observance en prévention primaire chez des patients hypertendus avec facteurs de risque multiples nécessitant un traitement combiné antihypertenseur/hypolipémiant. Une première étude présentée en 2006 (197) estime qu'un comportement observant (plus de 80% des jours de traitement respectés) permet d'éviter 1200 ECV et 400 AVC sur 3 ans pour 100 000 patients traités par rapport à un comportement peu observant (entre 20% et 80% des jours de traitement couverts). Selon une seconde étude, publiée en 2009 (198), les comportements observés en vie réelle (observance entre 20% et 80%) sont responsables d'une réduction de 50% des bénéfices de santé potentiels observés en morbi-mortalité dans les études cliniques. La réduction observée (non ajustée) d'ECV est de 28% (nombre d'ECV moyen par patient : 0,610 avec MPR<80% ; 0,441 avec MPR>80%) (198).

Deux études rétrospectives ont été réalisées sur la base de données de la régie de l'Assurance maladie du Québec, l'une selon une méthodologie cas-témoin (199), l'autre selon une méthodologie de régression logistique (200).

- La première est une étude rétrospective cas-témoin, réalisée sur une cohorte de plus de 80 000 assurés hypertendus⁵⁵ en instauration de traitement, indemnes de pathologie cardiovasculaire (199). L'observance est calculée à partir du MPR. A 12 mois, une forte observance du traitement prescrit (MPR≥80%) réduirait de manière significative, et toutes choses égales par ailleurs⁵⁶, le risque de pathologies cérébro-cardiovasculaires de 22% (RR=0,78 [IC95% 0,70 - 0,87]) par rapport à un comportement moins observant (MPR<80%), ce qui est cohérent avec l'étude de Cherry précédemment rapportée (198).
- La seconde suit sur 3 ans une cohorte de 59 650 assurés présentant les mêmes caractéristiques (45-85 ans, HTA non compliquée, instauration de traitement) (200). Les patients les moins observants (MPR<80%) présentent un risque accru de pathologie coronaire (OR=1,07 [IC95% 1,00 - 1,13]), de pathologie cérébrovasculaire (OR=1,13 [IC95% 1,03 - 1,25]) et d'insuffisance cardiaque chronique (OR=1,42 [IC95% 1,27 - 1,58]).

⁵⁵ A l'inclusion, la cohorte est composée de patients âgés en moyenne de 65 ans, dont 37% sont des hommes, 9% ont un diabète et 19% ont une dyslipidémie.

⁵⁶ Les autres variables introduites dans la régression sont : l'âge, le sexe, l'assurance sociale, score de comorbidité, diabète, dyslipidémie.

Un travail réalisé sur une base de données médicale italienne (Thalès) avec une cohorte de 18 800 hypertendus incidents en instauration de traitement, indemnes de pathologie cardiovasculaire (189). Toutes choses égales par ailleurs⁵⁷, les patients observants (MPR $\geq$ 80%) réduisent de 38% (HR=0,62 [IC95% 0,40 - 0,96], p=0,032) leur risque de survenue d'un ECV par rapport aux patients non observants (MPR<40%). La réduction observée par rapport aux patients relativement observants (MPR entre 40% et 79%) n'est pas significative (HR=0,86 [IC95% 0,71 - 1,03], p=0,109).

L'interprétation de la relation entre observance/persistance et efficacité du traitement est complexe. En effet, il a été démontré que l'observance au placebo est un facteur de bon pronostic (201,202). Il semble donc que l'observance et la persistance soient des comportements qui, par eux-mêmes, sont plus favorables en résultats.

- L'impact économique de la non observance / non persistance n'est pas connu.

Les rares données économiques existantes ne permettent pas d'estimer le coût de la non-observance ou de la non-persistance. En particulier, il n'est pas possible d'établir si le coût du traitement, logiquement plus élevé chez les patients observants et persistants, est compensé par le coût des ECV évités. Les méthodologies utilisées sont variables d'une étude à l'autre.

Une étude cas-témoin américaine, réalisée sur une population d'assurés (plans d'assurance employeur) de moins de 65 ans, hypertendus (n=7981), analyse le risque d'hospitalisation et les coûts en fonction du niveau d'observance (ajustement sur l'âge, le sexe, les comorbidités, le type de plan d'assurance)(203). L'échantillon se répartit en fonction de son niveau d'observance, calculé sur le MPR à 12 mois (73% ont un MPR $\geq$ 80%). L'étude montre que le risque d'hospitalisation est significativement supérieur chez les patients les moins observants, avec un taux respectivement compris entre 24% et 28% (MPR<59%) et entre 19% et 20% (MPR $\geq$ 60%) ; p<0.05. Les coûts de traitement spécifiques à l'hypertension sont plus élevés chez les patients observants (entre 31\$ et 489\$ par an), avec des coûts médicaux variant faiblement (consultations externes, urgence, hospitalisation). Au final, l'impact de l'observance sur le coût total de la prise en charge de l'HTA sur 12 mois n'est pas significatif. La population d'analyse (salariés jeunes, majoritairement observants) limite la transposabilité de ces résultats, mais cette première observation contraire à la croyance que la non observance a un coût est confirmée dans une seconde étude (198). Cette étude, réalisée par modélisation sur une population traitée pour hypertension et hypercholestérolémie (essai ASCOT-LLA⁵⁸), établit au contraire que l'observance parfaite (MPR>80%) aurait un coût de 22 120 \$ (US\$ 2006) par année de vie gagnée par rapport à une observance partielle (20%<MPR<80%).

⁵⁷ Les facteurs d'ajustement sont l'âge (<65 ans), le sexe, le nombre de médicaments (<5), les comorbidités à l'inclusion (diabète, arythmie, pathologie vasculaire périphérique, dyslipidémie, obésité), les antécédants familiaux, traitement par monothérapie ou plurithérapie.

⁵⁸ Population adulte (40-79 ans) avec hypertension et un cholestérol total <6.5mmol/L (241 mg/dl).

Dragonir *et al.* (200) étudie plus spécifiquement l'impact de la non observance sur le risque d'hospitalisation et les coûts associés chez des patients nouvellement traités en prévention primaire. Ils établissent : d'une part, qu'il existe un lien toutes choses égales par ailleurs⁵⁹ entre un défaut d'observance (MPR<80%) et le risque d'hospitalisation (OR=1,17 [IC95% 1,12 - 1,22]) ; d'autre part, que lorsqu'il y a hospitalisation, les coûts associés sont significativement supérieurs chez les patients non observants (CAN\$ 8 150 vs CAN\$ 11 715, $p<0.0001$). La durée d'hospitalisation chez les patients observants est de 10.6 jours contre 16 jours chez les patients non observants. Les coûts totaux non ajustés, observés sur 3 années de suivi, sont supérieurs chez les patients non observants, avec des coûts de traitement plus faibles (CAN\$1800 vs CAN\$2848), mais des coûts d'hospitalisation plus importants (CAN\$3995 vs CAN\$2464). Les coûts ambulatoires sont très proches (CAN\$1370 vs CAN\$1346).

22.2 Limites

Plusieurs limites sont soulevées dans les travaux d'évaluation. Les définitions de l'observance et de la persistance varient d'une étude à l'autre se qui rend délicate l'interprétation et la synthèse des résultats, bien que les études les plus récentes montrent qu'un effort de standardisation a été fait (194).

- Les études reposent sur des données d'accès aux médicaments (achat ou remboursement) et non sur des données de consommation réelle. Elles font l'hypothèse que le biais sur la mesure de la persistance est peu important dans la mesure où l'arrêt de consommation du traitement entraîne généralement, avec un décalage dans le temps, l'arrêt de l'achat du traitement. Le biais sur la mesure de l'observance est probablement plus important.
- Il n'y a pas de randomisation des patients dans les groupes. La validité des comparaisons possibles dépend alors des informations individuelles disponibles dans les bases de données, afin de contrôler les résultats.
- Dans la majorité des cas, il s'agit de bases de données administratives et ces informations sont limitées aux caractéristiques socio-démographiques de l'assuré (âge, sexe, couverture sociale) avec parfois quelques données cliniques (nombre de comorbidités, calcul du score de comorbidité Charlston, nombre de traitements concomitant). Malgré les méthodes d'ajustement utilisées, il est impossible de garantir que les résultats entre les groupes ne sont pas le fait de différences systématiques non observées.
- Aucune étude sur base de données ne dispose de données sur l'impact du traitement (niveau de pression artérielle, incidence des événements cardiovasculaires). Seul l'essai de Veronesi analyse le lien entre observance et évolution de la pression artérielle (150).
- Les différentes classes d'antihypertenseurs ont des indications qui ne sont pas strictement identiques, par ailleurs variables d'un pays à l'autre, ce qui entraîne nécessairement un biais de sélection important. Aucune des bases utilisées ne dispose de données suffisantes sur les facteurs confondants pour totalement s'absoudre de ce biais.

⁵⁹ Variables de la régression logistique : âge, observance, sexe, aide sociale, mono-bi-trithérapie, diabète, dyslipidémie, pathologie respiratoire, antidépresseur, anxiolytique, nombre de consultations par an, score de pathologie chronique, antécédent d'hospitalisation.

L'étude de Cramer tend à montrer, de manière peu surprenante, que la persistance n'est pas la même dans les pays européens qu'aux Etats-Unis (194). Les taux de persistance sur les traitements cardiovasculaires et les traitements du diabète sont estimés à 62% dans les études menées en Europe contre 51% dans les études américaines. Ces différences sont vraisemblablement liées aux différences existantes entre les systèmes de protection sociale.

Enfin, pour interpréter les chiffres de persistance, il serait nécessaire de connaître les motifs d'arrêt de traitement ou de changement de traitement. Ceci renvoie en particulier à la question du diagnostic de l'hypertension, qui peut être parfois difficile à établir, et de la mesure de contrôle. La notion de non persistance recouvre vraisemblablement des situations où l'arrêt du traitement est médicalement justifié.

23 Ce qu'il faut retenir

L'analyse des études étrangères permet de mettre en évidence plusieurs points caractéristiques de la persistance aux traitements antihypertenseurs.

- La persistance d'un traitement antihypertenseur est globalement faible, qu'elle que soit la classe étudiée.
- Les ARAll sont caractérisés par la persistance et l'observance les plus élevées. La différence est cependant faible avec les IEC.
- Les diurétiques sont caractérisés par la persistance et l'observance les plus faibles, avec les bêtabloquants.
- La période la plus vulnérable en termes de persistance est la première année, voire les premiers mois de traitement.
- Parmi les facteurs disponibles dans les bases de données utilisées, certains sont associés à une meilleure persistance : être plus âgé, être atteint de diabète, avoir des antécédents cardiovasculaires, avoir un nombre réduit de médicaments.
- Les bithérapies fixes sont caractérisées par une meilleure persistance et observance que les bithérapies libres.

Évaluation de la persistance : étude observationnelle dans le contexte français

24 Objectif et méthode

24.1 Objectif et schéma d'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer la persistance et l'observance de patients adultes dont le traitement antihypertenseur a été instauré en monothérapie par diurétiques thiazidiques aux autres options de traitement (autres classes thérapeutiques utilisées en monothérapie, bithérapies).

Dans la suite, nous parlerons de primo-dispensation pour désigner l'ordonnance rédigée au moment de l'instauration du traitement.

Les analyses permettront par ailleurs :

- de décrire les caractéristiques des bénéficiaires en fonction du traitement reçu en primo-dispensation ;
- de décrire la stratégie thérapeutique actuelle en matière d'initiation de traitement selon les caractéristiques des patients ;
- de décrire la persistance et l'observance des bénéficiaires en fonction de la stratégie thérapeutique dispensée au premier achat (monothérapie, bithérapie de faible dose, bithérapie fixe, bithérapie libre) ;
- de décrire et d'analyser la persistance et l'observance chez les bénéficiaires selon qu'ils sont en prévention primaire ou secondaire ;
- d'identifier les autres facteurs explicatifs de la persistance et de l'observance.

La totalité des analyses produites sont présentées dans un document annexe, disponible en ligne sur www.has-sante.fr (document associé II).

24.2 Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle investiguant une cohorte de patients adultes auxquels est dispensé pour la première fois un médicament antihypertenseur. Les données de consommation de soins de ces patients sont issues d'une base de données administrative de remboursement (cf. ci-dessous).

Les bénéficiaires sont inclus dans l'analyse :

- s'ils ont plus de 18 ans ;
- si un traitement antihypertenseur leur est délivré entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2008 ;
- si aucun achat d'antihypertenseur n'est intervenu dans l'année précédant la date de cet achat.
- Les bénéficiaires n'ayant aucun autre achat sur la période de suivi de 12 mois ne sont pas retenus dans l'analyse de la persistance et de l'observance. Une description de leurs caractéristiques sera proposée.

La période de suivi est de 12 mois après la primo-dispensation. En cas de décès dans les 12 mois suivant la primo-dispensation, la date de fin de suivi est la date de décès.

Le détail des traitements est présenté dans le document associé II, disponible sur le site HAS.

24.2.1 Base de données

La base de données repose sur un échantillon représentatif des bénéficiaires de l'assurance maladie – régime général (Échantillon généraliste des bénéficiaires [EGB]). Cet échantillon est une sélection au 1/97^{ème} de la population du régime général stricto sensu et couvre 595 495 bénéficiaires.

La base de données collige les consommations de soins présentées au remboursement par les individus de l'échantillon ainsi que certaines données administratives : âge au moment de la primo-dispensation, sexe, couverture assurantielle (ALD, CMUc), date de décès, origine de la prescription (hospitalière, ambulatoire).

Les données d'hospitalisation publique ne sont pas disponibles. Les diagnostics, codés selon la classification CIM10, ne sont connus que dans le cadre de la prise en charge à 100% par l'assurance maladie, c'est-à-dire en cas d'affection longue durée (ALD), d'invalidité, de maladie professionnelle ou encore d'accident du travail (cf. annexe D3, page 215).

24.2.2 Critères d'évaluation

Les deux critères étudiés sont :

- la persistance, définie comme l'action de poursuivre son traitement sur une période définie ;
- l'observance, définie comme l'action de respecter les conditions de prescription (dose, nombre de prise, etc.).

► La persistance

Le patient est dit non-persistant, s'il est en arrêt de traitement à la fin de la période de suivi, c'est-à-dire si la dernière prescription ne couvre pas les besoins en médicaments entre la dernière date de dispensation et la date de fin de suivi.

La date de fin de suivi est déterminée sur la base de 365 jours après la primo-dispensation ou sur la date du décès s'il intervient dans les 12 mois qui suivent la primo-dispensation.

L'indicateur principal retenu est calculé au regard de la persistance à un traitement par antihypertenseur, que ce soit le même qu'initialement ou qu'il y ait eu un changement thérapeutique (désignée « persistance globale » dans la suite du document). La proportion de patients persistants au premier traitement prescrit est présentée à titre d'indicateur secondaire.

- Indicateur principal : Proportion de patients persistants à un traitement antihypertenseur à 12 mois. Proportion de patients qui sont toujours sous traitement antihypertenseur 12 mois après l'instauration du traitement, c'est-à-dire pour lesquels aucun arrêt sans reprise d'un traitement antihypertenseur, quel que soit le type de traitement, n'est observé avant la fin de la période de suivi.
- Indicateur secondaire : Proportion de patients persistants au traitement initial sur 12 mois. Proportion de patients qui achètent le(s) même(s) molécule(s) sur les 12 mois qui suivent la première date d'achat, c'est-à-dire pour lesquels aucun arrêt sans reprise du traitement initial n'est observé avant la fin de la période de suivi.

Un patient persistant peut avoir connu un ou plusieurs arrêts de traitement temporaires. Ces arrêts temporaires sont mesurés par la différence entre la date théorique de renouvellement de son ordonnance (date d'achat d'une prescription à laquelle s'ajoute le nombre de jours correspondant au nombre de comprimés) et la date réelle d'achat de la prescription. Si ce délai est supérieur à 14 jours, l'arrêt temporaire est pris en compte.

► **L'observance**

L'indicateur retenu pour mesurer l'observance est la proportion de patients avec un MPR supérieur à 80% (MPR, Medication possession ratio). Le MPR est le nombre de jours au cours desquels au moins un comprimé a été dispensé pour un même traitement divisé par le nombre de jours théorique de prescription de ce traitement⁶⁰.

Deux approches sont possibles.

- On calcule l'observance sur la durée totale de suivi (365 jours ou nombre de jours avant décès), ce qui inclut les périodes de non persistance.
- On calcule l'observance uniquement sur la période de persistance.

La persistance étant analysée en tant que telle, nous avons retenu une méthodologie qui permette de distinguer les deux comportements d'observance et de persistance. La notion d'observance analysée rend compte du fait que les patients peuvent être persistants au sens où ils n'arrêtent pas leur traitement, mais qu'ils ne respectent pas pour autant la prescription. Par ailleurs, l'observance n'est calculée que pour le premier traitement prescrit.

24.2.3 Les analyses statistiques

L'extraction des données à partir des bases de consommation est effectuée par le logiciel d'exploitation SAS Guide. Un traitement préalable de nettoyage des bases (doublons et données aberrantes) avant l'analyse statistique est effectué.

L'analyse statistique des données est réalisée à l'aide du logiciel SAS® V9.1.

⁶⁰ Les ordonnances ne sont pas disponibles, ce qui ne permet pas de savoir si la posologie prescrite prévoit un ajustement sur des ½ comprimés.

► **Liste des variables explicatives**

L'ensemble des définitions sont reprises dans l'annexe D.1 (page 211).

Tableau 40 : Liste des variables introduites dans les analyses descriptives ou comparatives.

Libellé	Modalité	Description
Age	<70 ans ≥70 ans	
Sexe	homme femme	
Co-traitement	- hypolipémiant - Anti-thrombotique - Autre cardiovasculaire	Prescription d'un traitement hypolipémiant, anti-thrombotique (antiagrégants plaquettaires, antivitamines K, héparines) ou un autre traitement à indication cardiovasculaire en 2008
ALD	Oui Non	Patient inscrit au régime des ALD
ALD cardiovasculaire	o AVC o Artériopathie o Insuffisance cardiaque o HTA sévère ou compliquée o Maladie coronarienne	Patient inscrit au régime des ALD au titre d'une maladie de longue durée cardiovasculaire (AVC, artériopathie, insuffisance cardiaque, HTA sévère ou compliquée, maladie coronarienne)*
Insuffisance rénale	Oui Non	Patient inscrit au régime des ALD au titre de l'insuffisance rénale ou avec un remboursement de traitement de suppléance à type de dialyse rénale, de greffe rénale ou de suivi de greffe rénale.
Diabète	Oui Non	Patient inscrit au régime des ALD au titre du diabète ou avec un remboursement de traitement antidiabétique dans l'année de primo dispensation.
Prévention	Secondaire Primaire probable avec FDR-CV majeur Primaire probable sans FDR-CV majeur	Événement cardiovasculaire signalé en ALD ou consommant un traitement CV Présence d'un diabète (cf. ci-dessus) ou co-prescription d'un hypolipémiant Patient non classé en prévention secondaire ou prévention primaire avec FDR
Origine de la prescription	Hospitalière Ambulatoire	Première prescription selon que celle-ci provienne d'un établissement de santé ou d'un professionnel de santé libéral.
Nombre de prescripteurs	≤2 ≥3	Nombre de praticiens prescripteurs différents observé sur l'année de suivi
Décès	Oui Non	Décès survenu entre 2008 et 2010
Décès durant le suivi	Oui Non	Décès survenu dans les 12 mois suivant la première prescription
CMU-c	CMUc Pas de CMUc	Remboursement au titre de l'assurance complémentaire universelle

* La liste des codes diagnostics de ces patients est reproduite en annexe D.3, page 215.

► Méthode d'analyse descriptive

Les caractéristiques des patients sont décrites pour l'ensemble des patients ayant présenté au remboursement une première ordonnance pour un traitement antihypertenseur, en distinguant les patients n'ayant reçu qu'une seule prescription sur la durée de suivi des patients ayant reçu au moins deux prescriptions.

La stratégie d'instauration de traitement (monothérapie ou bithérapie) et les taux de persistance et d'observance sont décrits chez les patients ayant reçu au moins deux prescriptions sur la durée de suivi. Une analyse descriptive en sous-groupe a été réalisée en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients défini en termes de prévention secondaire, prévention primaire avec FDR majeur et prévention primaire sans FDR.

Les données qualitatives sont décrites en termes de nombre absolu et de pourcentages rapportés à l'effectif de la population ou sous-population analysée. Les données quantitatives sont décrites en termes de moyennes, écart-type et/ou en termes de médiane.

La significativité statistique des différences de répartition observées sur chacun des caractères étudiés en fonction de la stratégie thérapeutique initiale (monothérapie, bithérapie à faible dose, bithérapie fixe, bithérapie libre) ou en fonction du niveau de risque des patients est analysée par le test du χ^2 .

► Méthode d'analyse comparative

De premières analyses univariées ont été réalisées afin d'identifier les variables explicatives disponibles statistiquement liées aux variables expliquées (la persistance globale et l'observance).

Les analyses comparatives sont réalisées en retenant la monothérapie par diurétique thiazidique comme référence. Des analyses complémentaires ont été réalisées en retenant les différentes bithérapies en référence afin de les analyser plus spécifiquement.

L'analyse en termes de persistance est effectuée au moyen d'un modèle de Cox⁶¹ permettant d'intégrer des covariables d'analyse. La variable de censure est le décès. Les variables de caractéristiques des patients sont introduites dans les modèles selon leur degré de significativité révélé par les analyses univariées. Elles ont été forcées, au contraire des variables caractérisant le traitement antihypertenseur qui ont été introduites sous la forme de dummy variables, avec comme traitement de référence les diurétiques thiazidiques. Les variables caractérisant le traitement initial ont été analysées par un modèle de régression pas-à-pas.

L'analyse en termes d'observance est effectuée au moyen d'une régression logistique pas-à-pas ajustée sur les covariables liées à l'observance.

Toute liaison dont les tests de signification donnent une probabilité $p \leq 0,05$ est considérée comme significative.

S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective, aucune interprétation de causalité ne peut être envisagée.

⁶¹ The PHREG procedure fits the proportional hazards model of Cox (1972, 1975) to survival data that might be right censored. The Cox model is a semiparametric model in which the hazard function of the survival time is given by $\lambda(t; \mathbf{x}) = \lambda_0(t) e^{\beta' \mathbf{x}(t)}$ where $\lambda_0(t)$ is an unspecified baseline hazard function, $\mathbf{x}(t)$ is a vector of covariate values (possibly time-dependent), and β is a vector of unknown regression parameters.

25 Résultats

25.1 Description

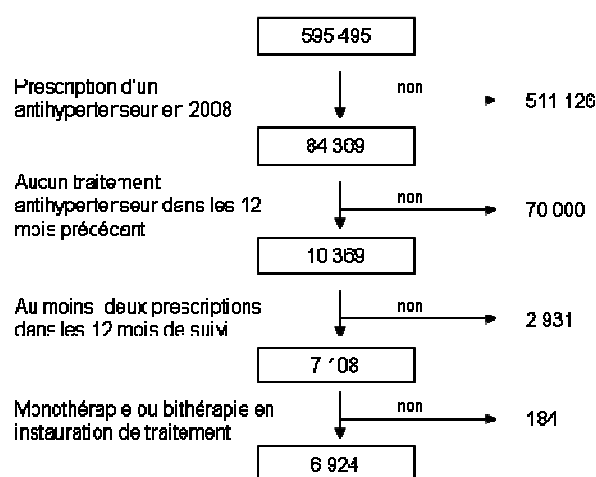
25.1.1 Description de la population

En 2008, 84 369 bénéficiaires adultes ont acheté au moins un traitement antihypertenseur, parmi lesquels 10 369 (12%) n'avaient aucune dispensation de traitement antihypertenseur au cours des 12 mois qui ont précédé cet achat.

Une part non négligeable des patients ayant reçu une première prescription en 2008 n'ont pas renouvelé cette prescription au cours de la période de suivi. Parmi les 2 931 patients (28%) qui n'ont eu qu'un seul achat, seuls 48 (1,6%) sont décédés au cours de la période de suivi. Cette sous-population est très différente de celle des patients qui ont renouvelé leur prescription au moins une fois (Tableau 78, annexe D.4, page 216) : plus jeune, plus féminine et surtout avec un profil pathologique moins lourd. En effet, ces patients sont moins souvent inscrits en ALD (28% vs 43%, $p < 0,001$), ils sont moins souvent en prévention secondaire (5% vs 19%, $p < 0,001$) et, en prévention primaire, ils sont moins souvent traités pour un diabète ou une dyslipidémie (11% vs 26%, $p < 0,001$). En revanche, on observe qu'ils sont plus souvent bénéficiaires d'une assurance complémentaire au titre de la CMU (12% vs 9%, $p < 0,001$).

Sur les 7 108 patients ayant renouvelé leur ordonnance au moins une fois durant la période de suivi, la majorité se sont vu prescrire une monothérapie ou une bithérapie. La suite de l'analyse est centrée sur ces 6 924 patients (97%), que nous désignerons par le terme de population d'analyse (cf. Figure 2 ci-dessous)

Figure 2 : Sélection de la population d'analyse



L'âge moyen dans la population d'analyse est de 56,7 ans ($\pm 15,7$) avec une proportion 43% d'hommes (Tableau 78, annexe D.4, page 216).

La population d'analyse est constituée majoritairement de patients en prévention primaire (n=5 684 ; 82%), dont 4 189 patients sans diabète ni hyperlipidémie (60%) et 1 495 patients avec l'un de ces deux FDR-CV (22%). Les patients en prévention secondaire représentent 18% de la population d'analyse (n=1 240).

La proportion de patients en ALD est de 42%, avec un écart important entre les patients en prévention secondaire (77% en ALD), en prévention primaire avec FDR (48%) et en prévention primaire sans FDR (30%).

Un traitement ou une mise sous ALD liés au diabète est repéré chez 10% des patients (13% en prévention secondaire) et un traitement hypolipémiant est présent pour 26% des patients (46% en prévention secondaire).

Le taux de décès observé au cours de la période de suivi est de 2,4% sur l'ensemble de l'échantillon (4% en prévention secondaire, 2% en prévention primaire avec ou sans FDR). Les patients décédés sont plus âgés (71 ans en moyenne) et plus souvent en prévention secondaire (34%). Ils sont très majoritairement en ALD (81%).

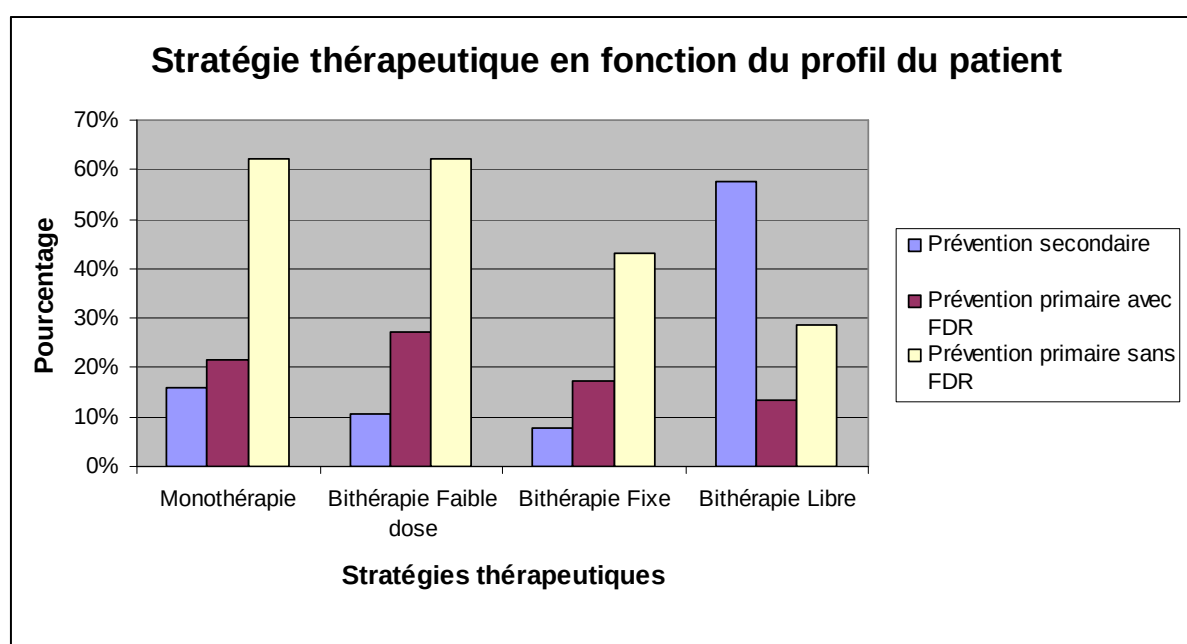
25.1.2 Description du de la stratégie thérapeutique de première intention en fonction des caractéristiques des patients

Sur l'ensemble des 6 924 bénéficiaires d'une monothérapie ou d'une bithérapie en primo-dispensation, on observe que la stratégie privilégiée est la monothérapie (86%). Les bithérapies fixes et libres ne représentent respectivement que 6% et 4% des cas. Le reste est constitué des bithérapies à faible dosage (4%).

Les patients en prévention primaire sont traités en première intention par une monothérapie à 88%, alors que ce taux est de 77% en prévention secondaire.

L'analyse statistique montre que la stratégie thérapeutique choisie lors de l'instauration du traitement est distincte selon les profils de patients. Ceci est particulièrement vrai pour la bithérapie libre (Figure 3).

Figure 3 : Stratégie thérapeutique en fonction du profil du patient



Les patients traités en première intention avec une bithérapie libre se distinguent de manière significative des patients traités par monothérapie ou bithérapie fixe (Tableau 41). Ils sont majoritairement en prévention secondaire (58% vs 16% et 11%, $p<0,001$) et la prescription est souvent faite à l'hôpital (46% vs 11% et 8%, $p<0,001$). Ils ont un pronostic vital plus défavorable dans les 12 mois de suivi (6% vs 2% et 2%, $p<0,001$).

Les patients traités par une bithérapie à faible dosage sont moins âgés que les patients chez qui une monothérapie est privilégiée (15% ont plus de 70 ans contre 21% en monothérapie) et sont plus souvent des hommes (46% vs 42%). La prescription concerne moins de patients en ALD (35% vs 41%) et elle est peu réalisée en milieu hospitalier (6% vs 11%). Elle est moins proposée à des patients en prévention secondaire (10% vs 16%) mais elle est plus proposée à des patients en prévention primaire avec un problème de diabète ou d'hyperlipidémie (31% vs 26%).

Enfin, les patients chez qui une bithérapie fixe est privilégiée par rapport à une monothérapie sont assez proches en termes d'attribution d'une ALD, mais la nature des motifs est différente : les patients en bithérapie fixe sont plus souvent inscrits au titre d'une ALD pour insuffisance cardiaque et pour HTA sévère ou compliquée ; les patients en monothérapie sont plus souvent inscrits au titre d'un AVC, artériopathie ou maladie coronarienne. D'ailleurs, ils sont plus souvent en prévention secondaire (16% vs 11%) et plus nombreux à recevoir un traitement antithrombotique (18% vs 11%).

Tableau 41 : Caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de primo-prescription

Stratégie thérapeutique	Monothérapie	Bithérapie			p(chi²)	Total
		Faible dose	Fixe	Libre		
Effectif (n)	5 961	314	263	386		6 924
Age moyen ± Ecart-type	56,4 ± 16,0	56,6 ± 12,7	57,7 ± 12,2	60,3 ± 15,4	<0,001	56,7 ± 15,7
Age ≥ 70 ans (%)	20,79	14,65	15,97	26,17	<0,001	20,62
Sexe (% hommes)	41,91	46,50	49,81	57,77	<0,001	43,30
Prescription hospitalière (%)	11,22	6,37	8,37	45,85	<0,001	12,83
≥2 prescripteurs au cours du suivi	11,11	8,28	12,55	29,27	<0,001	12,05
ALD (%)	40,48	35,35	39,16	76,68	<0,001	42,22
ALD cardiovasculaire (%)	8,07	5,41	7,22	46,37	<0,001	10,05
dont :						
- AVC	1,44	1,27	0,76	4,40	<0,001	1,57
- artériopathie	1,76	0,64	1,14	4,66	<0,001	1,85
- insuffisance cardiaque	1,39	0,32	1,52	8,03	<0,001	1,72
- maladie coronarienne	2,47	1,27	1,52	27,98	<0,001	3,80
- HTA sévère ou compliquée	1,48	1,91	3,42	5,18	<0,001	1,78
Insuffisance rénale (%)	0,25	0,00	0,00	0,78	NS	0,26
Diabète (%)	9,21	11,78	10,65	14,51	<0,001	9,68
Co-traitement :						
- hypolipémiant	24,84	27,71	24,71	47,67	<0,001	26,24
- anti-thrombotique	18,27	12,10	11,03	51,04	<0,001	19,54
- autre (cardiologie)	10,35	7,32	5,32	23,06	<0,001	10,73
Prévention secondaire	16,00	10,51	11,41	57,77	<0,001	17,91
Prévention primaire	84,00	89,49	88,59	42,23	<0,001	82,09
dont FDR-CV	25,76	30,61	28,76	31,90	NS	26,30
Décès (2008-2010)	4,40	1,27	4,18	11,66	<0,001	4,65
Décès durant le suivi	2,26	0,32	1,90	6,48	<0,001	2,40
CMU-c (%)	8,30	7,64	11,03	8,81	NS	8,41

25.2 Analyse descriptive de la persistance et de l'observance sur une population en instauration de traitement

25.2.1 Description de la persistance

► Description de la persistance sur la population d'analyse

L'analyse des données descriptives montrent deux éléments majeurs (Tableau 42) :

- premièrement, 35% des patients ont cessé tout traitement antihypertenseur avant la fin de la période de suivi ;
- deuxièmement, 16% des patients conservent leur traitement initial sur l'ensemble de la période de suivi.

Si le premier point est particulièrement préoccupant, le second confirme que la stratégie thérapeutique n'est pas stabilisée sur la première année de traitement avec une recherche itérative du traitement le plus adapté au patient.

Ainsi, 40% des patients ont eu au moins un changement thérapeutique au cours de la première année de traitement, que ce soit une modification totale de molécule(s) par rapport au choix initial (27%) ou une modification partielle avec l'ajout d'une nouvelle molécule (10%) ou le retrait d'une molécule dans le cas d'une bithérapie (3%).

Par ailleurs, 63% des patients ont connu au moins un épisode d'arrêt temporaire de traitement (de plus de 14 jours).

Tableau 42 : Persistance, modification thérapeutique et arrêt temporaire sur 12 mois en fonction du profil des patients

	Prévention primaire sans FDR	Prévention primaire avec FDR	Prévention secondaire	p (chi²)	Total
Effectifs	4 089	1 495	1 240		6 924
Persistance sur 12 mois					
– % de patients avec un traitement antihypertenseur	59,54	71,71	76,21	< 0,001	65,15
– % de patients avec le traitement initial	13,89	20,00	22,66	< 0,001	15,73
Changement thérapeutique					
– % de patients avec un changement total par rapport à 1 ^{ère} prescription	27,07	25,75	26,37	NS	26,66
– % de patients avec un ajout d'au moins une molécule à la 1 ^{ère} prescription	9,17	10,10	13,71	NS	10,18
– % de patients avec un retrait d'au moins une molécule à la bithérapie initiale (*)	1,60	2,41	10,16	NS	3,31
Période d'arrêt temporaire					
– % de patients avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	63,64	63,81	61,53	NS	63,30

(*) Les associations fixes de diurétiques ont été considérées comme monothérapie, le retrait d'une molécule correspond alors à un passage en monothérapie avec l'un des deux diurétiques.

► Description de la persistance en fonction du profil des patients

Les patients en prévention primaire sans FDR présentent le taux de persistance le plus faible : 40% d'entre eux n'ont plus aucun traitement antihypertenseur au bout de 12 mois (contre 28% et 24% en prévention primaire avec FDR et prévention secondaire).

A contrario, les patients en prévention secondaire ont des taux de persistance significativement plus élevés que les patients en prévention primaire (Tableau 42) : 23% ont conservé leur traitement initial contre 20% et 14% dans les deux sous-populations de prévention primaire ; 76% sont toujours sous traitement antihypertenseur, quel qu'il soit, après 12 mois contre 60% et 72% dans les deux sous-populations de prévention primaire.

► Description de la persistance en fonction de la stratégie thérapeutique initiale

Les taux de persistance selon le traitement initial sont présentés sans que l'on puisse distinguer entre les différents facteurs d'influence : le patient, le traitement, le médecin, etc. En conséquences, ces données descriptives ne peuvent en aucun cas être interprétées en termes de performance comparée entre les différentes stratégies thérapeutiques, en particulier parce que les populations concernées sont très différentes entre les bénéficiaires d'une monothérapie, d'une bithérapie libre et d'une bithérapie fixe. La comparaison des stratégies thérapeutiques sera abordée par la suite, au moyen de méthodes statistiques permettant de contrôler, autant que faire se peut, les autres facteurs de la persistance et de l'observance.

Les patients qui débutent leur traitement avec une monothérapie sont 64% à poursuivre un traitement antihypertenseur sur les 12 mois de suivi et 14% à avoir conservé leur traitement initial (Tableau 43). Les patients qui débutent leur traitement par une bithérapie libre ou fixe vont poursuivre un traitement antihypertenseur sur les 12 mois de suivi dans respectivement 77% et 68%

Tableau 43 : Persistance, modification thérapeutique et arrêt temporaire sur 12 mois (données non ajustées)

	Monothérapie	Bithérapie			p (chi²)	Total
		Faible dose	Fixe	Libre		
Effectifs	5 961	314	263	386		6 924
Persistance sur 12 mois						
– % de patients avec un traitement antihypertenseur	63,78	73,89	68,44	76,94	<0,001	65,15
– % de patients avec le traitement initial	14,43	23,57	18,25	27,72	<0,001	15,73
Changement thérapeutique						
– % de patients avec un changement total par rapport à 1 ^{ère} prescription	28,23	18,79	22,81	11,40	<0,001	26,66
– % de patients avec un ajout d'au moins une molécule à la 1 ^{ère} prescription	10,59	7,32	7,22	8,29	<0,05	10,18
– % de patients avec un retrait d'au moins une molécule à la bithérapie initiale (*)	0,12	1,59	10,65	48,96	<0,001	3,31
Période d'arrêt temporaire						
– % de patients avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	63,75	62,42	67,30	54,40	<0,001	63,30

(*) Les associations fixes de diurétiques ont été considérées comme monothérapie, le retrait d'une molécule correspond alors à un passage en monothérapie avec l'un des deux diurétiques

Une analyse complémentaire a été réalisée sur le premier événement survenu après l'initiation de traitement (tableau 12, annexe D.4, page 216). Lorsqu'il y a un épisode d'arrêt (n=3959), il s'agit d'un arrêt définitif dans 48% des cas. La reprise d'un traitement intervient dans 52% des cas, le plus souvent sans modification du traitement (46% sans modification et 6% avec modification).

L'arrêt est définitif dans 49% des cas en monothérapie, 42% des cas en bithérapie fixe et 37% des cas en bithérapie à faible dosage ou bithérapie libre.

25.2.2 Description de l'observance

L'observance est analysée pour le premier traitement dispensé et sur la période de persistance à ce traitement.

La proportion de patients auxquels a été dispensé au moins 80% du traitement nécessaire pour couvrir la totalité de la période de persistance au premier traitement est de 62% (Tableau 44). Elle est respectivement de 61%, 61% et 73%, pour les patients en monothérapie, en bithérapie fixe et en bithérapie libre.

Les patients en prévention secondaire sont plus observants que les patients en prévention primaire, spécifiquement en prévention primaire sans FDR (67% vs 59% des patients). La plus faible observance chez les patients en prévention primaire sans FDR peut être liée à des ajustements de posologie plus fréquents avec des ½ comprimés. En l'absence des ordonnances précisant la posologie, il n'est pas possible de vérifier cette hypothèse.

Tableau 44 : Observance sur la durée de persistance de la première thérapeutique

% de patients avec un MPR>0,8	Monothérapie	Bithérapie			P(chi²)	Total
		Faible dose	Fixe	Libre		
Population d'analyse	61,18	66,56	60,84	73,06	<0,0001	62,07
- Patients en prévention secondaire	66,14	81,82	70,00	78,48	<0,0001	68,87 ^x
- Patient en prévention primaire avec FDR	65,19	67,44	70,15	80,77	NS	66,09
- Patient en prévention primaire sans FDR	58,51	63,59	55,42	58,56	NS	58,63

25.3 Analyse comparative des classes thérapeutiques en instauration de traitement

25.3.1 Place des classes thérapeutiques dans la prescription en monothérapie selon le statut cardiovasculaire des patients

La majorité des patients sont traités par une monothérapie en instauration de traitement. L'analyse plus fine des prescriptions (Tableau 45) montre que la classe thérapeutique en instauration de traitement est différente en fonction du statut cardiovasculaire des patients ($p<0.0001$).

En prévention secondaire, la classe la plus prescrite en monothérapie est celle des bêtabloquants (23%). La prescription d'un diurétique concerne 15% des patients, celle des molécules les plus récentes (ARAI, IEC, IC) représentent chacune 12% à 13% des prescriptions totales.

En prévention primaire avec FDR (diabète ou hyperlipidémie), la classe la plus prescrite en monothérapie est celle des ARAII (28%) puis des IEC (18%).

En prévention primaire sans FDR, la classe la plus prescrite en monothérapie est celle des bêtabloquants (27%), puis des ARAII (20%).

En synthèse, par classe thérapeutique (Tableau 45) :

- La part des diurétiques en monothérapie est sensiblement stable, quel que soit le statut cardiovasculaire des patients (autour de 16%), mais les diurétiques de l'anse sont significativement plus prescrits en prévention secondaire (10%) que primaire (6%) ;
- les bêta-bloquants sont significativement moins prescrits en prévention primaire avec FDR (15%) qu'en prévention primaire sans FDR (27%) ou prévention secondaire (23%) ;
- les inhibiteurs calciques sont significativement moins prescrits en prévention primaire avec FDR (9%) qu'en prévention primaire sans FDR (14%) ou prévention secondaire (12%) ;
- les IEC sont significativement moins prescrits en prévention primaire sans FDR (8%) qu'en prévention secondaire (13%) ou en prévention primaire avec FDR (18%) ;
- les ARAII sont significativement moins prescrits en prévention secondaire (12%) qu'en prévention primaire sans FDR (28%) ou avec FDR (20%).

Tableau 45 : Détail des traitements instaurés lors de la première prescription

Stratégie thérapeutique		Prévention secondaire	Prévention primaire avec FDR	Prévention primaire sans FDR	P (Chi ²)	Total
Monothérapie	Bêta bloquant	22,66%	14,52%	26,67%	<0,0001	23,32%
	ARAII	12,5%	27,76%	19,89%	<0,0001	20,26%
	Inhibiteur calcique	11,77%	8,83%	13,54%	<0,0001	12,20%
	IEC	13,31%	17,73%	8,33%	<0,0001	11,25%
	Diurétique thiazidique	3,39%	6,89%	7,81%	<0,0001	6,82%
	Diurétique de l'anse	10,24%	5,55%	6,16%	<0,0001	6,76%
	Diurétique épargneur potassique	1,29%	3,68%	3,51%	0,0002	3,15%
	Central/périphérique	1,77%	1,34%	2,84%	0,002	2,33%
Bithérapie	Bithérapie libre	17,98%	3,48%	2,65%	<0,0001	5,57%
	Bithérapie faible dose	2,66%	5,75%	4,66%	0,0005	4,53%
	Bithérapie fixe	2,42%	4,48%	3,96%	0,01	3,80%

25.3.2 Comparaison des classes thérapeutiques en termes de persistance.

► Description des taux de persistance pour chacune des classes thérapeutiques en monothérapie

Des différences ont été observées sur les taux de patients toujours sous traitement antihypertenseur au bout de 12 mois selon la stratégie thérapeutique à l'instauration : entre 64% si c'est une monothérapie et 77% si c'est une bithérapie libre.

Des différences peuvent également être observées selon la classe thérapeutique choisie pour instaurer le traitement en monothérapie ($p < 0.001$).

Tableau 46 : Taux de persistance observés en monothérapie selon la classe thérapeutique

Classe thérapeutique en monothérapie	Effectif	% patients sous le 1 ^{er} traitement antihypertenseur	% patients sous traitement antihypertenseur
TOTAL monothérapie	5 961	15,37	63,78
Bêta bloquant	1615	12,14	57,59
ARAI	1403	23,45	75,41
Inhibiteur calcique	845	12,78	60,71
IEC	779	18,61	74,84
Diurétique thiazidique	472	8,26	63,77
Diurétique de l'anse	468	12,39	49,15
Diurétique épargneur potassique	218	11,01	42,66
Central/périphérique	161	10,56	58,39

Ces différences observées (Tableau 46) ne sont pas directement interprétables en termes de performance relative des différentes classes thérapeutiques, puisque les analyses descriptives précédentes ont bien montré que les choix de stratégie ou de classe thérapeutique est variable en fonction des caractéristiques des patients, en particulier en fonction de leur profil cardiovasculaire.

► Comparaison des taux de persistance des différentes classes thérapeutiques

Afin de pouvoir comparer les différentes stratégies et les différentes classes en termes de persistance, des analyses multivariées⁶² ont été réalisées afin de pouvoir analyser la persistance toutes choses égales par ailleurs en termes d'âge au moment du début du traitement, de sexe, de couverture complémentaire (CMU-c) ou du nombre de prescripteurs. La persistance est également contrôlée selon que le patient est en prévention secondaire ou, en cas de prévention primaire, qu'il présente un FDR ou non (Tableau 47).

L'analyse comparative n'a été réalisée que pour l'indicateur de persistance tout traitement antihypertenseur confondu (persistance globale).

Par rapport aux diurétiques thiazidiques, adoptés comme situation de référence pour l'analyse statistique, trois classes thérapeutiques augmentent le risque d'arrêter tout traitement antihypertenseur : les diurétiques épargneurs potassiques (+47%) ; les diurétiques de l'anse (+52%) et les bêtabloquants (+7%). A contrario, le risque d'arrêter de se traiter est réduit de 13% avec les ARAI, de 11% avec les IEC et de 13% avec les bithérapies faibles doses. Les inhibiteurs calciques ne se distinguent pas statistiquement des diurétiques thiazidiques.

⁶² Les stratégies thérapeutiques initiales ont été testées par une méthode de sélection pas à pas, alors que les covariables d'ajustement ont été automatiquement incluses dans le modèle dès lors qu'elles se sont révélées significativement différentes entre les groupes lors des analyses univariées réalisées préalablement (Annexe).

Tableau 47 : Impact du choix initial sur le maintien d'un traitement antihypertenseur dans les 12 mois qui suivent l'instauration (modèle de Cox)

Traitement initial	RR	IC 95%	P Chi ²
Monothérapie			
par diurétique thiazidique	1.00 (ref)		
par diurétique épargneur K	1,473	[1,272 - 1,706]	<0.0001
par diurétique de l'anse	1,524	[1,363 - 1,704]	<0.0001
par bêtabloquant	1,073	[1,004 - 1,146]	0,0384
par ICa			NS
par IEC	0,893	[0,820 - 0,972]	0,0089
par ARAII	0,872	[0,813 - 0,934]	<0.0001
Par centraux ou périphériques			NS
Bithérapie faible dose	0,865	[0,767 - 0,976]	0,0181
Bithérapie fixe			NS
Bithérapie libre			NS
Autres variables	RR	IC 95%	P Chi ²
Age (ref : <70 ans)	0,931	[0,873 - 0,993]	0,0295
Sexe (ref : homme)	0,887	[0,844 - 0,933]	<0.0001
CMU-c (ref : pas de CMU-c)	1,346	[1,233 - 1,469]	<0.0001
Plus de 2 prescripteurs (ref : ≤2)	0,828	[0,767 - 0,893]	<0.0001
Prévention secondaire (ref : primaire)	0,902	[0,842 - 0,967]	0,0036
Présence d'un FDR (ref : sans FDR)	0,938	[0,882 - 0,998]	0,0416

Une analyse des contrastes a permis de comparer simultanément l'ensemble des différentes modalités de traitement (Tableau 48). Elle ne montre aucune différence significative entre les ARAII et les IEC en initiation de traitement sur le critère de persistance globale à 12 mois (OR=0,98 [IC95% 0,89 - 1,07]). Les ARAII réduisent significativement la probabilité d'arrêter le traitement antihypertenseur de l'ordre de 10% par rapport aux ICa ; de 20% par rapport aux bêtabloquants et diurétiques thiazidiques ; de 40% par rapport aux autres diurétiques.

Tableau 48 : Comparaisons deux à deux des différentes classes en monothérapie sur la persistance globale à un an

	Probabilité de persistance du traitement antihypertenseur à un an		
	Meilleure que	Pas de différence	Moins bonnes que
ARAI	Bêtabloquants – ICa – Central/périphérique – Diurétiques (les trois)	IEC	
IEC	Diurétiques (les trois)- Bêtabloquants- Central/périphérique	ARAI – ICa	
ICa	Bêtabloquants- Diurétiques de l'anse- Épargneurs potassiques	IEC– Diurétiques thiazidiques- Central/périphérique	ARAI
Diurétiques thiazidiques	Épargneurs potassiques- Diurétiques de l'anse	Bêtabloquants- Central/périphérique– ICa	IEC– ARAI
Bêtabloquants	Diurétiques de l'anse et épargneurs potassique	Diurétiques thiazidiques - Central/périphérique	IEC – ICa - ARAI
Diurétiques de l'anse	Central/périphérique	épargneurs potassique	Diurétiques thiazidiques –IEC ICa– ARAI - Bêtabloquants
Épargneurs potassiques		Diurétiques de l'anse	IEC-ICa– ARAI- Bêtabloquants- Central/périphérique- Diurétiques thiazidiques
Central/périphérique	Diurétiques de l'anse et épargneurs potassique	Bêtabloquants– ICa- Diurétiques thiazidiques	IEC – ARAI

Source : HAS 2011

25.3.3 Comparaison des taux de persistance des différentes classes thérapeutiques selon le profil cardiovasculaire des patients.

Les patients en prévention secondaire sont plus persistants avec un risque réduit de 10% d'arrêter tout traitement antihypertenseur par rapport aux patients en prévention primaire. Par ailleurs, sur cette sous-population, l'analyse statistique ne permet pas de distinguer les différentes classes par rapport aux diurétiques thiazidiques, à l'exclusion des autres diurétiques qui augmentent le risque d'arrêt (+80% [1%-218%] pour les diurétiques épargneurs potassiques et +67% [35%-107%] pour les diurétiques de l'anse).

En prévention primaire, la présence d'au moins l'un des deux FDR identifiables dans la base de données (diabète et hyperlipidémie) réduit le risque d'arrêter le traitement de 8%. Les seules classes montrant des différences statistiquement significatives avec les diurétiques thiazidiques sont les diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques (respectivement +76% [38%-226%] et +54% [16%-205%]) et les bêtabloquants (+18% [2%-37%]).

C'est donc dans la sous-population des patients en prévention primaire sans FDR que les inhibiteurs du système rénine angiotensine sont plus performants que les diurétiques thiazidiques en termes de persistance. Avec les ARAI et les IEC le risque d'arrêt de traitement est réduit respectivement de 20% [12%-25%] et de 19% [9%-32%].

Quel que soit le sous-groupe de patients étudié, les inhibiteurs calciques ne sont jamais statistiquement différents des diurétiques thiazidiques.

25.3.4 Comparaison des bithérapies avec une monothérapie.

L'analyse des contrastes montre que les trois bithérapies comparées deux à deux ne sont pas significativement différentes en termes de persistance globale à 12 mois (Tableau 49).

L'instauration d'un traitement par bithérapie ne se traduit jamais par une persistance globale dégradée par rapport aux monothérapies étudiées. Les trois bithérapies ont des performances non statistiquement différentes d'une monothérapie par ARAII, IEC ou ICa.

Tableau 49 : Comparaisons deux à deux des bithérapies versus monothérapies sur la persistance globale à un an

	Probabilité de persistance du traitement antihypertenseur à un an		
	Meilleure que	Pas de différence	Moins bonnes que
Bithérapie Faible dose	Bêtabloquants - Central/périphérique – Diurétiques (les trois)	IEC – ICa- ARAII	
Bithérapie Fixe	Bêtabloquants – Diurétiques (les trois)	Central/périphérique- IEC – ICa- ARAII	
Bithérapie libre	Diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques	Central/périphérique- Bêtabloquants- Diurétiques thiazidiques-IEC-ICa- ARAI	

25.3.5 Comparaison des différentes monothérapies en termes d'observance.

► Description des taux d'observance pour chacune des classes thérapeutiques en monothérapie

La mesure de l'observance concerne uniquement le premier traitement prescrit. Elle n'est donc mesurée que sur la période de persistance à ce traitement initial.

Des différences ont été observées sur les taux de patients observants (MPR>80%) au premier traitement prescrit selon la stratégie thérapeutique à l'instauration : entre 61% si c'est une monothérapie et 73% si c'est une bithérapie libre.

Des différences peuvent également être observées selon la classe thérapeutique choisie pour instaurer le traitement en monothérapie ($p<0.001$)(Tableau 50).

Tableau 50 : Taux d'observance au premier traitement observés en monothérapie selon la classe thérapeutique

Classe thérapeutique en monothérapie	Effectif	% patients observants
Total monothérapie	5 961	61,18
Bêta bloquant	1615	56,22
ARAI	1403	68,35
Inhibiteur calcique	845	70,41
IEC	779	66,62
Diurétique thiazidique	472	47,25
Diurétique de l'anse	468	47,86
Diurétique épargneur potassique	218	50,00
Central/périphérique	161	68,32

► **Comparaison des taux d'observance aux différentes classes thérapeutiques**

Par rapport aux diurétiques thiazidiques, adoptés comme situation de référence pour l'analyse statistique, la probabilité de non observance au premier traitement dispensé est réduite pour toutes les classes thérapeutiques (hors diurétiques) (Tableau 51).

Tableau 51 : Impact du choix initial sur la non-observance au premier traitement (régression logistique)

Traitement initial	OR	IC 95%	P Chi²
Monothérapie			
par diurétique thiazidique	1.00 (ref)		
par diurétique épargneur K*	NS		
par diurétique de l'anse*	NS		
par bêtabloquant	0,750	[0,642 - 0,875]	0,0003
par ICa	0,414	[0,342 - 0,501]	<0.0001
par IEC	0,513	[0,424 - 0,621]	<0.0001
par ARAII	0,441	[0,374 - 0,520]	<0.0001
Par centraux ou périphériques	0,434	[0,305 - 0,305]	<0.0001
Bithérapie faible dose	0,475	[0,365 - 0,619]	<0.0001
Bithérapie fixe	0,610	[0,463 - 0,803]	0,0004
Bithérapie libre	0,452	[0,347 - 0,590]	<0.0001
Autres variables	OR	IC 95%	P Chi²
CMU-c (ref : pas de CMU-c)	1,430	[1,201 - 1,704]	<0.0001
Prescription hospitalière (ref : ambulatoire)	0,737	[0,626 - 0,867]	0,0002
Plus de 2 prescripteurs (ref : 1 presc)	0,688	[0,584 - 0,812]	<0.0001
Prévention secondaire (ref : primaire)	0,720	[0,623 - 0,831]	<0.0001
Présence d'un FDR (ref : sans FDR)	0,766	[0,674 - 0,870]	<0.0001
Décédé entre 2008 et 2010 (ref : non décédé)	1,396	[1,102 - 1,768]	0,0057

* Inclus initialement dans le modèle mais exclus lors de l'entrée de IEC

25.3.6 Comparaison des taux d'observance des différentes classes thérapeutiques selon le profil cardiovasculaire des patients.

Les patients en prévention secondaire sont plus observants, avec un risque réduit de 28% de ne pas être observant au premier traitement dispensé par rapport aux patients en prévention primaire. Par ailleurs, sur cette sous-population, l'analyse statistique ne permet pas de distinguer les différentes classes par rapport aux diurétiques thiazidiques, à l'exception des antihypertenseurs centraux ou périphériques pour lesquels le risque de non observance est réduit (-87% [-2% ; -95%]) et des autres diurétiques pour lesquels le risque de non observance est augmenté (+90% [28%-182%]) pour les diurétiques épargneurs potassiques et +57% [17%-110%] pour les diurétiques de l'anse).

En prévention primaire, la présence d'au moins l'un des deux FDR identifiables dans la base de données (diabète et hyperlipidémie) réduit le risque de non observance de 23%. Le risque de non observance est augmenté de manière statistiquement significative pour trois classes : les diurétiques de l'anse et les épargneurs potassiques (respectivement +154% [62%-300%] et +154% [46%-341%]) et les bêtabloquants (+66% [23%-125%]).

Comme dans l'analyse de la persistance globale, les différences d'observance entre classes thérapeutiques se produisent principalement dans la sous-population des patients en prévention primaire sans FDR. Les inhibiteurs du système rénine angiotensine et les inhibiteurs calciques s'accompagnent d'une meilleure observance en instauration de traitement que les diurétiques thiazidiques. Le risque de non observance est réduit respectivement de 44% [34%-53%] et de 25% [6%-41%] pour les ARAII et les IEC et de 52% [41%-61%] pour les inhibiteurs calciques.

► Comparaison des bithérapies avec une monothérapie par diurétique thiazidique.

Sur la population d'analyse, les patients avec un traitement en monothérapie par diurétique thiazidique sont significativement moins observants à ce premier traitement que les patients initiant leur traitement avec une bithérapie, qu'elle soit à faible dosage (OR=0,475 ; $p<0.0001$), fixe (OR=0,610 ; $p=0.0004$) ou libre (OR=0,452 ; $p<0.0001$).

Aucune différence significative n'a pas été mise en évidence entre monothérapie par diurétique thiazidique et bithérapie (libre, fixe, faible dose) dans les sous-groupes de patients en prévention secondaire et primaire avec FDR. En revanche, le risque de non observance est réduit de 38% sous bithérapies à faible dose (OR=0,625 ; $p=0,0026$).

26 Discussion et limites

26.1 Discussion

Un élément a été mis en évidence par la méthode appliquée, laquelle prévoit l'exclusion des individus qui n'ont pas eu de second remboursement au cours des 12 mois qui ont suivi le premier remboursement. Les notions de persistance ou d'observance n'ont en effet de sens que sur une certaine durée. Or, 29% des patients qui ont eu un premier remboursement pour un traitement antihypertenseur n'ont pas renouvelé la prescription au cours de 12 mois suivants. Ce chiffre, non négligeable, est cohérent avec les 38% observés dans une autre étude adoptant la même méthodologie (171). Il est difficile d'avancer des hypothèses pour expliquer ce chiffre. Quelle qu'en soit la raison, un tel taux de non renouvellement pose un problème qui devrait faire l'objet d'études complémentaires. En particulier pour connaître la part des erreurs diagnostiques, liées à la variabilité de la pression artérielle, dans l'explication de cet abandon thérapeutique.

Les conclusions discutées ci-dessous en termes de persistance et d'observance sont établies sur les patients nouvellement traités avec un antihypertenseur et ayant au moins deux remboursements sur la période de suivi.

■ Analyse de la persistance sur un échantillon français de patients sous antihypertenseur

L'analyse des données françaises confirme la conclusion principale de toutes les études étrangères publiées sur le sujet, à savoir que la persistance au traitement antihypertenseur est globalement faible. Sur l'ensemble d'une population de patients adultes nouvellement traités par antihypertenseur, 35% n'auront plus aucun traitement à la fin d'une période de suivi de 12 mois.

Elle confirme également que le taux de patients persistants est différent selon la stratégie thérapeutique dispensée en instauration de traitement. En particulier, en cas de monothérapie (cas le plus fréquent avec 86% des primo-prescriptions), les taux de persistance globale les plus élevés sont observés pour les ARAII (75%) et les IEC (75%). Les diurétiques thiazidiques (64%) et les bêtabloquants (58%) présentent les taux les plus faibles. Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures, qui situent les taux de persistance globale aux ARAII et aux IEC entre 75% et 60% et les taux de persistance aux diurétiques et bêtabloquants entre 52% et 40% (157,160,162,167). Le taux observé pour les inhibiteurs calciques dans notre étude est de 61%, ce qui correspond à la fourchette de 60% à 68% observée dans les études citées.

Les résultats obtenus après ajustement sur les variables statistiquement liées à la persistance vont dans le même sens que les études antérieures, mais dans des ordres de grandeur nettement inférieurs (160,161,163,165,167). Selon nos analyses, le risque d'arrêter de se traiter est significativement réduit de 13% avec les ARAII, de 11% avec les IEC par rapport aux diurétiques thiazidiques, alors que les études estiment que ce risque est 1,5 à 2,5 fois plus élevé avec un diurétique.

Cette différence pourrait être expliquée par le choix que nous avons fait de distinguer les diurétiques et de comparer les différentes options thérapeutiques possibles aux seuls diurétiques thiazidiques. En effet, le taux de persistance observé pour les Diurétiques thiazidique (64%) est nettement supérieur aux diurétiques de l'anse (43%) et aux diurétiques épargneurs potassique (49%). Cette observation est confirmée par l'analyse comparative : le risque, toutes choses égales par ailleurs, d'arrêter tout traitement antihypertenseur est majoré de 47% avec les diurétiques épargneurs potassiques et de 52% avec les diurétiques de l'anse par rapport aux diurétiques thiazidiques.

L'apport principal de ce travail est d'avoir analysé la persistance et l'observance en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, en termes de prévention primaire et secondaire.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence que la non-persistance s'observe principalement chez les patients en prévention primaire sans FDR majeur (diabète ou hyperlipidémie) : 60% d'entre eux sont toujours sous traitement antihypertenseur au bout d'un an, contre 72% et 76% pour les patients en prévention primaire avec FDR ou prévention secondaire. L'interprétation de la non-persistance chez les patients en prévention primaire sans FDR est difficile dans la mesure où le niveau de preuve établissant l'indication d'un traitement antihypertenseur chez ces patients fait l'objet de discussions. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'exclure que les interruptions de traitement en prévention primaire sans facteur de risque s'expliquent par une remise en cause légitime de la décision initiale de traiter (erreur de diagnostic, faible bénéfice attendu).

Toutes choses égales par ailleurs le risque d'arrêt du traitement chez ces patients en prévention primaire sans FDR est réduit significativement de 19% lors de prescription d'un ARAII ou d'un IEC par rapport à un diurétique thiazidique (respectivement $RR=0,809$; $p<0,0001$ et $RR=0,813$; $p=0,0015$). Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine chez les patients en prévention secondaire et les patients en prévention primaire avec FDR.

Si l'analyse des données françaises confirme les conclusions générales des études étrangères, elle met en évidence deux résultats susceptibles de modifier les conclusions généralement admises sur la supériorité des ARAII et des IEC en termes de persistance, s'ils devaient être confirmés dans d'autres études. Premièrement, le bénéfice des ARAII et des IEC sur les DIU se réduit lorsque l'analyse ne retient que les diurétiques thiazidiques, tout en restant significatif sur l'ensemble de l'échantillon étudié. Deuxièmement, la différence n'est plus significative chez les patients en prévention primaire avec facteur de risque et chez les patients en prévention secondaire.

■ Analyse de l'observance sur un échantillon français de patients sous antihypertenseur

L'observance est étudiée uniquement chez des patients qui ont été persistants à leur traitement initial (soit 16% de l'échantillon). Seuls 62% d'entre eux ont la dose suffisante pour couvrir 80% de leurs besoins médicamenteux. Comme dans le cas de la persistance, on observe que les patients en prévention secondaire sont plus observants que les patients en prévention primaire, spécifiquement en prévention primaire sans FDR (67% vs 59% des patients).

Concernant la comparaison des différentes options au moment de l'instauration de traitement, la probabilité de non observance au premier traitement dispensé par rapport aux diurétiques thiazidiques est significativement réduite avec toutes les classes thérapeutiques (hors diurétiques de l'anse et épargneurs potassique) dans des proportions importantes (entre 25% pour les bêtabloquants et 69% pour les inhibiteurs calciques).

Ce résultat est cependant de nouveau à relativiser en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients. En effet, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ou les inhibiteurs calciques chez les patients en prévention secondaire et en prévention primaire avec FDR.

26.2 Limites

La méthodologie proposée repose sur un certain nombre de choix méthodologiques différents par rapport aux études publiées : définition de la persistance non fondée sur un délai de carence (en général 60 ou 90 jours d'arrêt de traitement) mais sur une coupe transversale à un moment donné (traitement ou pas de traitement à 12 mois) ; définition de l'observance non fondée sur un délai arbitraire de 365 jours mais sur la période de persistance ; population d'analyse incluant des monothérapies et des bithérapies tandis que les études publiées se limitent à l'analyse des monothérapies. Les raisons de ces choix ont été développées dans la partie méthodologique et les choix proposés dans les études publiées ne sont pas exempts de limites (cf. discussion de l'analyse de littérature page 106). Par exemple, la notion de délai de carence qui conduit à comptabiliser le patient comme non persistant à partir d'un certain nombre de jours sans traitement est critiquée : d'une part en raison du caractère arbitraire des 60 ou 90 jours ; d'autre part, car elle ne tient pas compte d'une éventuelle reprise du traitement. Il n'en reste pas moins que ces choix limitent les possibilités de comparer nos résultats avec les résultats antérieurs publiés.

A contrario, notre analyse souffre des mêmes limites que les autres études fondées sur une base de données de remboursement.

Tout d'abord, l'étude proposée repose sur des données de remboursement de prescriptions achetées et non sur des données de consommation réelle. Ce biais est généralement accepté comme négligeable dans la mesure où l'arrêt de consommation est rarement associé avec une poursuite des achats dans le temps.

La principale limite tient au caractère non randomisé de l'affectation d'un traitement aux patients, ce qui réduit la possibilité de comparer la performance des traitements. La méthode pour réduire ce biais est de contrôler a posteriori les résultats sur les variables confondantes disponibles dans la base.

L'EGB est une base de données administrative dont l'objectif est de gérer les remboursements. L'une des principales limites de cette base est l'absence de données systématiques de diagnostic, ce qui a deux conséquences pour ce travail en particulier.

La première est que la population d'analyse est sélectionnée sur la base des traitements ayant l'hypertension comme indication et non sur un diagnostic d'hypertension. Or, certains traitements ont d'autres indications, en particulier cardiovasculaires. Il n'est pas possible d'affirmer que tous les patients retenus sont hypertendus.

La seconde renvoie à la problématique de la méthode de contrôle des résultats sur les variables confondantes. Les variables disponibles sont limitées aux variables socio-économiques (âge, sexe, assurance complémentaire), aux variables de prescription (prescripteur, médicaments remboursables) et aux diagnostics renseignés à l'inscription du patient en ALD. Ces données de diagnostic, croisées avec les données de prescription de traitements ayant une indication cardiovasculaire, ont permis de contrôler les résultats en termes de prévention secondaire et prévention primaire. Même s'il est évident que cette classification est grossière, avec une vraisemblable sous-déclaration des pathologies de prévention secondaire dès lors qu'elles ne se traduisent pas par une demande d'ALD, les résultats ont montré le poids prépondérant de cette variable dans le comportement persistant ou non des patients.

Une dernière limite, dont il faut tenir compte, se rapporte à la nature des données saisies, à savoir les volumes vendus. La posologie de prescription n'est pas connue. Par défaut, l'analyse repose sur l'hypothèse d'une posologie à un comprimé par jour. Cela conduit vraisemblablement à un biais de surestimation des arrêts partiels de traitement car dans certains cas, le médecin peut être amené à prescrire des ½ comprimés. Ce biais peut néanmoins être considéré comme négligeable.

Pour des raisons techniques liées à l'absence d'ordonnances précisant les doses prescrites, l'observance n'est étudiée que pour les patients dont le traitement n'a été ni arrêté, ni modifié sur les 12 mois de suivi. L'effectif est ainsi faible (16% de l'échantillon total) et les résultats sont donc moins pertinents et moins robustes que pour la persistance.

27 Ce qu'il faut retenir

- Parmi les patients adultes nouvellement traités par antihypertenseur, 28% n'auront pas d'autre remboursement dans les 12 mois suivant.
- Les chiffres français de persistance aux traitements antihypertenseurs interpellent. Sur une population de patients adultes, nouvellement traités par antihypertenseur et avec au moins un renouvellement de prescription après la prescription initiale :
 - 35% des patients n'auront plus aucun traitement antihypertenseur après une période de suivi de 12 mois ;
 - 16% des patients conservent leur traitement initial sur les 12 mois de la période de suivi.

- La non-persistance au traitement dépend du profil de risque cardiovasculaire des patients. Ce comportement s'observe davantage chez les patients en prévention primaire sans facteur de risque majeur (diabète ou hyperlipidémie).
- Le risque pour un patient, tout profil de risque confondus, d'arrêter de se traiter est significativement réduit de 13% avec les ARAII et de 11 % avec les IEC par rapport aux diurétiques thiazidiques. Cette différence n'est plus significative chez les patients en prévention secondaire et en prévention primaire avec FDR.

Évaluation économique : une revue de la littérature

28 Méthode

28.1 Recherche documentaire

Période de recherche : 01/2000-12/2011

Langue de publication : anglais, français

Sources :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet produisant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie et économie.

Equations de recherches :

Etape 1 :	"Hypertension/drug therapy"[Mesh] OR "Antihypertensive Agents "[Pharmacological Action] OR "Antihypertensive Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Antihypertensive Agents/pharmacology"[Mesh] OR "Antihypertensive Agents/therapeutic use"[Mesh] Or hypertension[ti] Or anti-hypertensive[ti] OR blood pressure[ti] AND Primary prevention [Title] OR secondary prevention [Title] or "Kidney Failure/prevention and control"[Mesh] OR "Diabetic Nephropathies/prevention and control"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Coronary Disease/prevention and control"[Mesh]OR "Stroke/prevention and control"[Mesh] OR "Cerebrovascular Disorders/prevention and control"[Mesh] OR "Vascular Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Heart Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Heart Failure/prevention and control"[Mesh] NOT ("Glaucoma"[Mesh] OR "Ocular Hypertension"[Mesh] OR "Eye Diseases"[Mesh] OR "Optic Neuropathy, Ischemic"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh] OR "Neonatology"[Mesh] OR "Perinatology"[Mesh] OR "Diabetes, Gestational"[Mesh] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "Parturition"[Mesh]OR "Neoplasms"[Mesh] OR "Gastroenterology"[Mesh] OR "Gastrointestinal Diseases"[Mesh] OR "Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Dementia"[Mesh] OR "Hypertension, Pregnancy-Induced"[Mesh] OR "Ocular Hypertension"[Mesh] OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh] OR "Hypertension, Portal"[Mesh] OR "Hypertension, Malignant"[Mesh] OR "Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase I "[Publication Type] OR cancer [title] Or Menopausal [title] OR Pregnancy [title] OR thyroid [title] OR healthy subject*[title] OR Pulmonary [title] Or infant[title]or child* [title] Or pediatr*[title]) AND "Cost Allocation"[MeSH] OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH] OR "Costs and Cost Analysis"[MeSH] OR "Cost Control"[MeSH] OR "Cost Savings"[MeSH] OR "Cost of Illness"[MeSH] OR "Health Care Costs"[MeSH] OR "Economics, Medical"[MeSH] OR "economics"[MeSH] OR "Economics, Pharmaceutical"[MeSH] OR Cost*[ti] OR economic*[titre]
-----------	---

La recherche documentaire a permis d'identifier 482 références.

28.2 Analyse qualitative des articles

Sur les 482 références identifiées, 60 ont été commandées pour analyse d'après le résumé. Au final, 21 études ont été intégrées dans l'analyse médico-économique.

Toutes les études retenues ont été jugées d'une bonne qualité méthodologique ou de qualité moyenne avec une méthode suffisamment explicite pour identifier les limites potentielles (sources de données identifiables, description des éléments de coûts, d'efficacité ou d'utilité, intégrés dans le calcul, choix techniques transparents en termes de modélisation ou de taux d'actualisation). Une description synthétique des méthodes et des résultats de chaque étude retenue est présentée dans le document associé I, disponible sur le site HAS.

Aucune étude n'a été identifiée sur la population française. Les pays pour lesquels nous disposons le plus de données médico-économiques sont : la Suède (6 études), le Japon (5 études), le Royaume-Uni (5 études) et le Canada (3 études)⁶³.

La quasi-totalité des études analysées ont été publiées après 2005 (19/21), avec 7 études publiées en 2008-2009. Cependant, pour 11/21 études, les données cliniques et les valeurs de référence utilisées pour calculer les coûts de prise en charge sont antérieures à 2005.

28.2.1 Les stratégies médicamenteuses étudiées

Sur les 21 études retenues, 17 comparent plusieurs médicaments issus de classes différentes. Les classes comparées en première intention en monothérapie sont les ICa (8 études), les ARAII (12 études), les IEC (4 études), la stratégie IEC ou ARAII en cas d'intolérance (2 études), les diurétiques (7 études), les BB (10 études).

Par classe, les traitements étudiés sont :

- Pour les ICa : l'amlodipine (3/8), l'azelnidipine (2/8), la benidipine (1/8) et la classe entière (2/8)
- Pour les ARAII : le losartan (6/14), le candesartan (2/14), l'olmesartan (2/14), l'eprosartan (1/14) et la classe entière (3/14)
- Pour les IEC : l'enalapril (3/6), le lisinopril (1/6) et la classe entière (2/6) ;
- Pour les DIU : la chorthalidone (2/7), la trichlorméthiazide (1/7), l'hydrochlorothiazide (2/7) et la classe entière (2/7) ;
- Pour les BB : l'atenolol (7/10), le propranolol (1/10) et la classe entière (2/10).

Deux études japonaises évaluent une stratégie de bithérapie en initiation de traitement avec un ARAII et un ICa. L'une compare la bithérapie (candesartan 8mg+nifedine 20mg), avec une monothérapie sous ARAII à plus forte dose (candesartan 12 mg). L'autre compare la bithérapie (dosage non précisé) avec les monothérapies ARAII (olmesartan 20 mg) ou ICa (azelnidipine 16 mg).

Trois études proposent une analyse intraclasse en comparant plusieurs ARAII (2 études) ou plusieurs ICa (1 étude).

⁶³ Nous disposons d'une étude sur chacun des pays suivants : Etats-Unis, Pays-Bas, Suisse, Grèce, Allemagne, Belgique, Norvège, Espagne. Le total des pays étudiés est supérieur au total des études car plusieurs travaux fournissent des résultats sur plusieurs pays.

28.2.2 Les populations étudiées

Parmi les 17 études comparant plusieurs classes antihypertensives en monothérapie à l'initiation de traitement, nous avons distingué les études selon qu'elles portent sur une population caractérisée par la présence de FDR (8 études) ou au contraire par l'absence d'un facteur de risque particulier (2 études sur une population sans diabète) ; sur une population avec une HTA non compliquée (4 études) ; sur une population représentative des patients hypertendus (1 étude). Le degré de précision est insuffisant pour 2 études, sans indication sur le niveau de RCV ou sur les FDR de la population étudiée, en dehors de l'âge et du niveau d'HTA.

Les deux études introduisant une bithérapie concernent une population japonaise. L'étude de Fujikawa inclut des patients de 20 à 70 ans, avec une HTA faible à modérée, non contrôlée par candesartan en monothérapie (204). L'étude de Saito inclut des patients de plus de 55 ans, avec une HTA modérée (205).

Les deux études intraclasse (ARAI) sont représentatives d'une population spécifique. L'étude anglaise décrit une population représentative par âge et sexe des hypertendus faibles à modérés. L'étude suédoise décrit une population représentative de la population suédoise en termes de RCV initial et de PA. L'étude japonaise sur les ICa inclut des patients de 20 à 80 ans souffrant d'une HTA modérée à sévère (206).

28.2.3 Les méthodes

Les principales méthodologies utilisées sont celles de l'analyse coût-efficacité (10 études) et de l'analyse coût-utilité (12 études). Certaines études présentent les deux types d'analyse. Les études coût-efficacité présentent principalement un coût par année de vie gagnée (5/10), un coût par patient ayant atteint une PA cible (2/10), un coût par événement évité (2/10), un coût par mmHg réduit (1/10). Les analyses coût-utilité présentent un coût par QALY gagné, qui repose sur des utilités issues de la littérature (6/12) ou d'un recueil prospectif (6/12). Les outils utilisés, lorsqu'ils sont précisés, sont une échelle visuelle ou l'EQ-5D.

Les données sur les effets traitements sont issues d'essais cliniques randomisés, en double aveugle, avec des périodes d'inclusion antérieures à 2000. Sur les 21 études analysées, 13 reposent sur des données cliniques issues d'un seul essai⁶⁴ et 8 synthétisent les données de plusieurs essais, dont 5 par une méthode statistique de méta-analyse. Les effets traitements étudiés concernent principalement la survenue d'un événement : IDM, angor, insuffisance cardiaque, AVC. Seules 3 études travaillent sur un critère intermédiaire de réduction de la PA. Certaines études prennent en compte le diabète (6/21), soit comme un facteur de RCV (hypothèse que le diabète double le RCV), soit comme un état pouvant évoluer vers une néphropathie diabétique.

Les coûts sont calculés en adoptant principalement une perspective « financeur » public (13/21) ou associant le reste à charge (1/21). On compte 5 études qui ne précisent pas la perspective adoptée et 2 études qui proposent une perspective sociétale en intégrant des coûts indirects liés aux ECV et AVC. Les coûts de prise en charge comptabilisés se distinguent entre les coûts du traitement antihypertenseurs et les coûts des ECV et AVC en phase aiguë et en phase chronique. Les sources utilisées pour valoriser les coûts de traitement médicamenteux sont les nomenclatures des pays et les coûts de prise en charge des ECV et AVC sont généralement issus de littérature publiée.

⁶⁴ Les essais sont : LIFE (5 études), ALLHAT, ASCOTT, SCOPE, ALPINE, COSIMA, NICE-COMBI, ADVANCE, et un essai non nommé.

La moitié des études analysées repose sur une modélisation de type Markov (12/21) ou arbre de décision (1/21), qui permet de simuler le parcours d'une cohorte théorique de patients à partir des probabilités associées à des états de santé définis (AVC, IDM, insuffisance cardiaque, décès, etc.). Les autres études reposent sur la valorisation économique des traitements et des événements observés dans des essais cliniques, avec le cas échéant une projection vie entière des coûts des événements évités dans l'essai (8/21).

L'horizon temporel le plus fréquent est celui de la vie entière (14/21). Une seule étude calcule un coût par QALY gagné sur un suivi de 10 ans, prenant pour argument qu'il est peu vraisemblable que les patients poursuivent le même traitement sur une durée plus longue. Plusieurs modèles⁶⁵ sur vie entière traitent cette incertitude à long terme sur le devenir des patients en distinguant deux phases. Premièrement, ils modélisent une phase « traitement », sur une durée d'environ 5 ans (recul disponible dans les essais), au cours de laquelle les patients ont un traitement antihypertenseur et un risque de survenue des ECV et AVC altéré par le traitement. Deuxièmement, ils modélisent une phase de « suivi » au cours de laquelle ils extrapolent sur vie entière le bénéfice obtenu au cours des 5 premières années (années de vie gagnées, qualité de vie) et les coûts des ECV, AVC ou diabète, survenus lors de la phase « traitement ». Par hypothèse, le traitement initial est supprimé à la fin de la phase « traitement » ou à la survenue d'un événement EVC ou AVC (coûts et effets traitements nuls).

Les 3 études travaillant sur un critère intermédiaire (baisse de la PA) adoptent des durées plus courtes allant de 8 semaines à 5 mois. L'étude d'impact budgétaire travaille sur un horizon de 5 ans.

29 Résultats

29.1 HTA non compliquée

Nous avons identifié 5 travaux ciblant des patients atteints d'une HTA non compliquée. L'initiation d'un traitement se fait systématiquement en monothérapie.

Seuls trois travaux comparent les 5 classes thérapeutiques disponibles.

Sous l'hypothèse que les 5 classes ne se distinguent pas en termes de mortalité, l'étude de Stafilas calcule le coût en Grèce par décès évité sur 5 ans sur une cohorte de patients souffrant d'une HTA faible à modérée (207). A efficacité équivalente, il est logique que l'analyse économique mette en avant la molécule la moins couteuse en termes de traitement et de suivi, à savoir le diurétique (chlorthalidone).

Deux travaux récents, réalisés au Royaume-Uni (24,208)⁶⁶ et au Canada (17), intègrent dans les modèles de Markov une stratégie « inhibiteurs du système rénine-angiotensine » consistant à prescrire en priorité un IEC et à réserver la prescription des ARAII aux patients intolérants à proportion de 20%.

⁶⁵ 8 modèles sur 14 explicitent cette méthode. Dans les autres cas, la méthode est trop peu précise pour affirmer l'utilisation d'un modèle en deux phases.

⁶⁶ www.nice.org.uk/nicemedia/live/12167/53227/53227.pdf

La population étudiée dans le modèle anglais couvre l'HTA essentielle hors complication (diabète, maladies cardiovasculaires, insuffisance cardiaque). Le modèle de base concerne les hommes ou les femmes de 65 ans, avec un RCV de 2%, un risque d'insuffisance cardiaque de 1% et de diabète de 1,1%. Dans cette configuration, les diurétiques sont moins chers et plus efficaces en QALY gagnés que le non traitement ou les BB et une répartition de la population à traiter entre DIU et ICa est moins chère et plus efficace qu'une stratégie globale IEC/ARAI. Le modèle permet ensuite de modifier la population de base selon l'âge et les risques initiaux de complications⁶⁷. Il ressort que les BB sont la classe la moins favorable, et que les DIU et les ICa sont les choix les plus coût-efficaces dans la plupart des scénarii. La stratégie IEC/ARAI est efficiente sur certains patients, tels que les moins de 55 ans ou les patients avec un risque élevé de diabète et un RCV faible. En 2011, une actualisation de ce travail est publiée avec deux modifications : la réduction des prix des antihypertenseurs (en particulier des ICa, des ARAI et des IEC) et la prise en compte des nouvelles données comparant les ARAI et les IEC, concluant à une équivalence des deux classes. Ce nouveau travail conclut que les DIU et les ICa sont les seules classes non dominées et qu'une monothérapie avec un ICa permet d'améliorer la durée de vie ajustée sur la qualité pour un coût de £1 960/QALY (1 724 Euros) chez les hommes et £1 520 (2 221 Euros) chez les femmes. La réduction des prix des ICa a considérablement amélioré leur efficience depuis 2006, puisque leur RDCR par rapport aux DIU est passé de £12 250/QALY à £1 960/QALY.

Le modèle canadien se distingue du précédent en ce qu'il n'intègre pas les coûts et les conséquences des diabètes incidents. Or, une des conclusions du modèle anglais était justement que l'efficience des traitements dépend fortement de leur effet relatif sur la prévention du diabète. Le modèle étudie une cohorte d'hommes et de femmes de 55 à 65 ans, pour lesquels il s'agit d'un premier diagnostic d'HTA (PAS de 150 à 180 mmHg). Ils sont non fumeurs, sans antécédent de diabète ou d'HVG, avec des niveaux normaux de cholestérol et de HDL (respectivement 5,0 et 1,3). Quels que soient l'âge, le sexe et le niveau initial de PAS, les diurétiques sont moins chers et plus efficaces en termes de QALYs gagnés que le placebo, les BB ou les IEC/ARAI. Les ICa offrent un nombre supérieur de QALYs, mais à un coût supérieur à CAN\$ 400 000/QALY gagné. Les auteurs recommandent donc l'utilisation en première intention des diurétiques, sauf à considérer que le coût d'un QALY gagné sous ICa est acceptable par la société.

Études ciblant les ARAI ou IEC

Un travail récent (209) propose une évaluation comparative d'un ARAI (eprosartan 600 mg) et d'un IEC (enalapril 10 mg), en modélisant leur impact en termes de qualité de vie et de coût (coût de traitement, coût des ECV et AVC en phase aiguë et chronique) sur une cohorte représentative de la population en prévention primaire dans 6 pays (Allemagne, Belgique, Royaume-Uni, Norvège, Suède, Espagne). La cohorte est représentative en termes d'âge, de sexe, de niveau de PA initial et de facteurs de risque (HVG, diabète, fumeur). L'analyse du modèle de base montre que l'ARAI apporte un gain en QALY pour un coût qui est compris selon le pays entre 7 918€/QALY (Espagne) et 24 034 €/QALY (Allemagne). L'analyse de sensibilité probabilistique indique que si on accepte un coût par QALY de 30 000 €, la probabilité que la stratégie consistant à traiter la population des hypertendus en prévention primaire par ARAI soit efficiente par rapport à un traitement par IEC est comprise entre 56% (Allemagne) et 77% (Espagne). La population cible est alors différente selon le pays : si le traitement par ARAI peut être efficient dès 37 ans avec une PAS de 140mmHg en Espagne, il ne le sera qu'à partir de 52 ans avec une PAS de 160 mmHg en Allemagne. Cette étude, bien que de bonne qualité, ne présente qu'un intérêt limité puisqu'elle ne permet pas de comparer l'ensemble des stratégies thérapeutiques disponibles, en particulier les diurétiques qui sont privilégiés en première intention dans plusieurs recommandations internationales.

⁶⁷ Le modèle fait ensuite varier l'âge entre 55 ans et 85 ans, le RCV entre 0,5% et 5% par an, le risque d'insuffisance cardiaque de 0% à 5% par an, le risque de diabète incident de 0% à 5% par an.

L'étude plus ancienne de Nordmann (210) cible les IEC. Elle compare le coût par QALY au Canada de quatre stratégies thérapeutiques⁶⁸ chez des hommes de 40 ans sans comorbidité cardiovasculaire. Schématiquement, l'analyse compare une monothérapie par IEC (pour tous les patients ou pour les patients avec une HVG confirmée par électrocardiographie ou échocardiographie) à une monothérapie par BB ou D. La différence en QALY est extrêmement faible et en l'absence d'analyse probabilistique, il n'est pas possible de conclure à une différence d'efficacité entre les 4 stratégies. Le prix plus important d'un traitement annuel par IEC (+445US\$ en 2003) n'est pas compensé par une meilleure tolérance ou un effet réducteur sur les HVG. L'auteur conclut que la prescription d'un IEC en première intention chez un patient sans comorbidité cardiovasculaire ne peut être recommandée sans une baisse des prix des IEC.

29.2 HTA avec facteur de risque

29.2.1 Analyse des facteurs de risque sans précision

Deux études analysent l'influence de la présence de un ou plusieurs facteurs de risque, sans distinction de la nature du risque. Aucune de ces études n'inclut les ARAll comme stratégie thérapeutique. Dans les deux cas, l'analyse économique a été réalisée à partir des données issues d'un essai : ALLHAT (211) et ASCOT (212).

Le travail américain d'Heidenreich (211) repose sur l'essai ALLHAT incluant des patients de plus de 55 ans, souffrant d'une HTA faible à modérée avec au moins un FR associé⁶⁹. Sur les trois monothérapies comparées (D, ICa, IEC), le DIU est la stratégie la moins chère, mais l'ICa apporte un bénéfice non statistiquement significatif en termes d'espérance de vie. L'auteur ne conclut pas de manière ferme sur la pertinence d'admettre l'ICa comme une alternative coût-efficace en raison du manque de puissance qui limite la portée des conclusions. La prescription d'un IEC ne constitue pas une stratégie efficiente sur cette population.

Le travail de Lindgren (212) repose sur l'essai ASCOT incluant des patients âgés de 40 à 79 ans avec une HTA modérée et au moins 3 facteurs de risque⁷⁰. Les deux monothérapies comparées en première intention sont un ICa ou un BB, avec des stratégies de bithérapie si besoin (adjonction respectivement d'un IEC ou d'un D). Les calculs sont proposés dans les contextes anglais et suédois avec une conclusion similaire : les ICa ont un coût supérieur aux BB, mais permettent d'améliorer l'espérance de vie ainsi que le nombre de QALY. Les auteurs remarquent que le coût par QALY gagné grâce aux ICa est inférieur aux seuils d'efficacité définis dans les deux pays et concluent donc qu'un traitement basé sur un ICa est coût-efficace par rapport à un traitement basé sur un BB.

⁶⁸ Les stratégies sont : S1=IEC pour tous les patients ; S2=BB pour 50% des patients et D pour 50% des patients ; S3= stratification des risques par électrocardiographie, les patients avec HVG reçoivent un IEC, les patients sans HVG reçoivent un BB ou un D (cf. S2) ; S4= stratification des risques par échocardiographie, les patients avec HVG reçoivent un IEC, les patients sans HVG reçoivent un BB ou un D (cf. S2).

⁶⁹ Les facteurs possibles sont : IDM, AVC, procédure de revascularisation, diabète de type 2, HDL-cholestérol<35mg/dl, HVG, fumeur.

⁷⁰ Les facteurs possibles sont : sexe masculin, plus de 55 ans, fumeur, HVG, électrocardiogramme avec anomalie, diabète de type 2, pathologie des artères périphériques, antécédent AVC ou AIT, microalbumine, HDL-Cholestérol>6, antécédent coronaire familial.

29.2.2 Analyse d'un facteur de risque particulier

► L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)

L'essai international LIFE, incluant des patients avec une HVG, a donné lieu à 5 travaux médico-économiques en Suisse (213), en Suède (214), au Canada (215), au Royaume-Uni (216) et aux Pays-Bas (217). L'essai produit des données cliniques comparant un ARAII (losartan 50 mg) et un BB (atenolol 50 mg). Malgré des méthodes différentes, les travaux concluent tous à l'efficacité d'une monothérapie par ARAII en comparaison à une monothérapie par BB. Dans 4 travaux sur 5, l'ARAII est plus cher mais plus efficace que le BB, que ce soit en termes d'espérance de vie ou de QALYs, en raison d'une réduction de l'incidence des AVC (RRR=25% ; $p=0.001$). Seule l'étude réalisée en Suisse sur une période plus courte (5 ans au lieu d'une analyse vie entière) observe pour l'ARAII un coût inférieur associé à une amélioration de l'efficacité.

► Le diabète

Deux travaux sont en rapport avec le diabète. Bien qu'ils comportent de nombreuses limites méthodologiques, ils posent des questions intéressantes et sont présentés à ce titre.

Le travail de Saito (218), réalisé au Japon, est une des rares études qui intègre dans les calculs de coûts et d'efficacité la survenue de néphropathies. Il modélise le suivi de patients de 55 ans, avec une HTA modérée (PAD 100 mmHg), selon qu'ils sont traités en première intention par : (S1) ARAII avec adjonction d'un ICa si besoin, (S2) ICa avec adjonction d'un ARAII si besoin, (S3) ARAII avec adjonction d'un DIU si besoin, (S4) DIU avec adjonction d'un ARAII si besoin. Chez les patients sans diabète préexistant, les quatre stratégies sont très proches, que ce soit en termes de coûts ou d'espérance de vie. Les auteurs concluent que le choix peut se faire sur une base individuelle pour chaque patient. En revanche, pour les patients, homme ou femme, qui présentent un diabète, la combinaison ARAII avec adjonction d'un ICa si besoin s'avère moins coûteuse et plus efficace en termes d'espérance de vie. Ces conclusions sont très sensibles aux variables liées au diabète (coût de prise en charge, néphropathie diabétique) avec des hypothèses défavorables aux diurétiques.

Le travail de Lindholm (219) s'intéresse au diabète incident. Il repose sur l'étude ALPINE qui inclut des patients de plus de 55 ans, en initiation de traitement pour une HTA faible à modérée, et qui ne sont pas diabétiques. L'essai met en évidence, à 12 mois, la survenue d'un diabète chez 4% des patients sous DIU (avec adjonction d'un BB si besoin) et chez 0,5% ($p<0.05$) des patients sous ARAII (avec adjonction d'un ICa si besoin). Le coût de la prise en charge du diabète est modélisé vie entière. Le modèle de base est en faveur des ARAII avec un coût moindre et une incidence plus faible. L'analyse de sensibilité montre cependant que le coût à consentir pour éviter un diabète peut s'élever à US\$30 000 (28 000 Euros). Les coûts du diabète par âge et par durée de maladie reposent sur peu d'observations et sont peu fiables.

► Patients âgés – prévention des AVC

L'étude de Lundkvist (220) repose sur l'essai international SCOPE incluant des patients âgés de 70 à 89 ans avec une HTA modérée (160-179/90-99). L'étude évalue le coût-efficacité de la prévention des AVC non fatals par un traitement basé sur le Candesartan, par rapport au traitement antihypertensif recommandé à la période de l'étude (inclusion de 1997 à 1999, suivi jusqu'en 2002). L'essai montre une réduction du risque d'AVC sur 4 ans (RRR=27,8% ; $p=0.04$). Le coût des QALYs gagnés est estimé à 12 824 € (Suède, coût 2001), avec une fourchette comprise entre 5 129 € et 37 219 € selon l'analyse de sensibilité univariée. Les auteurs concluent que ce coût est acceptable et que le traitement des personnes âgées par Candesartan est efficace.

29.2.3 HTA non contrôlée sous ARAII

Deux travaux japonais ciblent des patients souffrant d'une HTA non contrôlée après un traitement par ARAII.

L'étude de Fujikawa (204) repose sur l'essai Nice-Combi incluant des patients de 20 à 70 ans souffrant d'une HTA faible à sévère, non contrôlée sous candesartan 8mg. Les résultats montrent qu'une bithérapie à faible dose, associant un ICa (Nifédipine 20 mg) à l'ARAII (Candesartan 8mg) est moins chère et plus efficace en termes de pourcentage de patients dans la valeur cible de pression artérielle qu'une augmentation de la dose d'ARAII en monothérapie (Candesartan 12mg). L'étude de Saito (221) repose sur un recueil prospectif incluant 32 patients avec une pathologie rénale chronique et une HTA non contrôlée après 4 semaines sous ARAII à dose faible ou modérée. Le suivi à 5 mois de ces patients montre qu'une bithérapie associant à l'ARAII à dose faible ou modérée un ICa (bénédipine en doses progressives de 4 à 8 mg) obtient des résultats similaires en termes d'atteinte de la PA cible pour un coût inférieur, par rapport à une stratégie augmentant les doses d'ARAII jusqu'à la dose maximale, avec adjonction si besoin d'un ICa.

Les deux études sont donc en faveur d'une bithérapie mais souffrent des limites importantes, avec une durée de suivi limitée à 8 semaines pour l'une et 5 mois pour l'autre, avec un faible nombre de patients (respectivement 258 et 32 patients), sans calcul de taille de puissance statistique. Les résultats ne peuvent être interprétés que comme des observations, à valider par des études robustes.

29.3 Comparaison intra-classe

Trois travaux comparent plusieurs médicaments appartenant à la même classe thérapeutique.

Une étude compare deux ICa (nifédipine 20 mg ou amlodipine 2,5 mg). L'étude japonaise de Saito (206) repose sur l'étude ADVANCE qui inclut des patients de 20 à 80 ans atteints d'HTA modérée à sévère traités par ICa (nifédipine 20 mg ou amlodipine 2,5 mg). En cas de non contrôle, une faible dose de Valsartan (40mg) est associée avant que les doses des deux antihypertenseurs ne soient progressivement augmentées. Au terme des 16 semaines de suivi, le traitement initial par nifédipine s'avère plus efficace à un coût (traitement, consultations, examens, effets secondaires) inférieur.

Deux études portent sur la classe des ARAII.

L'étude suédoise de Ekman (222) étudie le coût par QALY de l'irbesartan en bithérapie avec un D, relativement à une bithérapie associant un DIU avec placebo (uniquement pour une HTA faible à modérée) ou avec l'un des trois autres ARAII communément utilisés en Suède (losartan, valsartan, candesartan). La population modélisée est âgée de 55 ans. Pour une HTA faible à modérée, quel que soit le sexe du patient, l'irbesartan est plus efficace en termes de QALYs et moins cher que le losartan et le valsartan (candesartan non étudié) et il est plus efficace qu'un placebo pour un coût faible (hommes : 3451€/QALY ; femmes : 7704€/QALY). Pour une HTA modérée à sévère, l'irbesartan est plus efficace et moins cher que le losartan quel que soit le sexe. En revanche, comparé au candesartan il est efficient chez les hommes, mais il présente un coût de 151 800 €/QALY chez les femmes. Les auteurs concluent que dans une bithérapie avec un DIU, l'association de l'irbesartan est une stratégie efficiente comparée au placebo, au valsartan et au losartan, mais ne se prononcent pas sur le candesartan.

L'étude anglaise de Belsey (223) s'intéresse au coût d'acquisition des traitements sur 5 ans des différents ARAII (hypothèse d'une efficacité identique en termes de réduction de la PA). La population modélisée⁷¹ est constituée de patients avec une HTA faible à modérée (PAD moyenne de 100mmHg). Alors que le losartan a un prix courant en 2007 supérieur au candesartan et à l'irbesartan, le modèle indique que le losartan représente la stratégie la moins coûteuse à 5 ans, compte tenu des dates d'expiration de brevets (hypothèse de réduction des prix de 22% sur 7 mois).

30 Discussion et limites

Les modèles médico-économiques comparant l'efficience des 5 classes d'antihypertenseurs en monothérapie sur une population hypertendue sans complication, privilégient les DIUth et les ICa en instauration de traitement chez les patients de plus de 55 ans. Dans le modèle anglais, les ICa sont plus efficaces avec un risque faible d'insuffisance cardiaque et un risque relativement élevé de diabète. Les modèles indiquent que certaines caractéristiques des patients peuvent orienter la prescription sur les IEC (ou ARAII en cas d'intolérance). Le modèle anglais montre que la prescription d'un IEC ou d'un ARAII est une option alternative efficace à la prescription d'un ICa lorsque le risque de diabète ou d'insuffisance cardiaque devient important. Les BB sont exclus des options efficaces.

L'analyse des études réalisées chez des patients à risque cardiovasculaire est problématique pour deux raisons : elles sont d'une faible qualité méthodologique et elles ne comparent pas l'ensemble des classes. Elles constituent donc uniquement une observation parcellaire et ne permettent pas de comparer les traitements disponibles. Les conclusions sont favorables à la prescription d'un ICa ou d'un IEC (ou d'un ARAII) en présence d'un risque de diabète ou en présence de facteurs de RCV.

La transposabilité directe des conclusions d'études médico-économiques réalisées dans un contexte étranger est rarement possible, dans la mesure où de nombreux éléments susceptibles d'influer des résultats peuvent être différents entre deux systèmes de soins : coûts de prise en charge, pratiques cliniques, épidémiologie, etc. Ainsi, dans le modèle anglais, le coût annuel⁷² des IEC (Ramipril 10mg=£20,73) est supérieur au coût annuel des ICa (Amlodipine 10mg=£18,64), tandis qu'en France le coût journalier moyen⁷³ des ICa est de 35 cents d'Euros contre 30 cents d'Euros pour les IEC. La conclusion favorable du modèle anglais envers les ICa étant liée à la réduction de leur prix ces dernières années, cet élément invalide la transposition des conclusions au contexte français.

Les modèles étudiés souffrent également de trois limites méthodologiques majeures, qui altèrent la validité des conclusions en pratique réelle. Premièrement, les modèles ont simplifié la problématique de la stratégie thérapeutique et simulent uniquement les conséquences du traitement en instauration de traitement. Les auteurs relativisent cette limite en rappelant que, du fait du protocole des essais, les effets relatifs sont davantage associés à des associations de traitement qu'à des monothérapies. Deuxièmement, les modèles ne tiennent pas compte du comportement de non-persistance, qui concerne environ la moitié des patients traités avec un antihypertenseur. Les auteurs font l'hypothèse que cet effet est pris en compte dans les données en intensification à traiter. Troisièmement, les modèles ne traitent pas de la question de l'instauration du traitement par une bithérapie.

⁷¹ Tous les patients commencent leur traitement aux doses recommandées. Si la PAD reste supérieure à 90mmHG, la dose est augmentée (50% de la cohorte) ou alors ils commencent une bithérapie avec D (50%). L'étape suivante est l'augmentation de la dose d'ARAI, puis l'adjonction d'un IC.

⁷² Le coût annuel des traitements est calculé sur la base du prix du générique le plus prescrit de chaque classe en dose optimale pour les IEC, DIU, ICa et BB. Le prix associé aux ARAII est celui du losartan, le moins cher de la classe.

⁷³ Le coût journalier moyen est calculé à partir du prix public TTC, des dosages recommandés et des parts de marché des différentes spécialités en France.

D'autres limites sont discutées par les auteurs ; elles sont listées ci-après. La modélisation de l'histoire de la maladie repose quasi exclusivement sur la survenue d'ECV ou d'AVC. Or, certains travaux posent la problématique du diabète incident et de néphropathies diabétiques. Les données d'effet de traitement sont insuffisantes pour étendre les conclusions des modèles aux patients jeunes (moins de 45 ans) et aux patients d'origine africaine ou caribéenne.

En conséquence, les conclusions des études médico-économiques étrangères doivent être testées dans un travail spécifique sur données françaises.

31 Ce qu'il faut retenir

- Les évaluations médico-économiques réalisées dans le contexte anglais et canadien établissent l'efficacité en instauration de traitement des DIUth et des ICa sur une population hypertendue sans complication.
- Dans les contextes anglais et canadien, l'instauration du traitement par un BB n'est jamais efficace.
- Dans le contexte anglais, l'instauration du traitement par un IEC (ou un ARAII en cas d'intolérance) est une option alternative efficace des ICa lorsque les patients présentent un risque d'insuffisance cardiaque ou de diabète accru.

Évaluation économique : coût-efficacité des classes d'antihypertenseurs dans le contexte français

32 Objectif et méthode

32.1 Objectifs

Les analyses de l'efficacité, de la tolérance et de la persistance, rapportées précédemment ont montré que les classes d'antihypertenseurs ne sont pas équivalentes sur les critères de tolérance et de persistance. Elles ne sont pas non plus équivalentes en termes de coût journalier de traitement (cf. Tableau 60, page 156). Une évaluation médico-économique, cohérente avec la pratique française, est nécessaire pour documenter et synthétiser le rapport entre les performances cliniques et les coûts d'un traitement antihypertenseur en fonction de la classe choisie en instauration de traitement. Il s'agit d'éclairer la décision concernant l'actualisation de la recommandation HAS 2005 sur la place relative des classes d'antihypertenseurs en instauration de traitement, en intégrant le critère d'efficience.

La présente étude a donc pour objectif principal d'estimer l'efficience de chacune des cinq classes d'antihypertenseurs recommandées en France en instauration de traitement. Une analyse exploratoire sera présentée afin de tester l'intérêt médico-économique des bithérapies en instauration de traitement.

32.2 Méthodologie

La méthode repose sur un modèle état-transition (Modèle de Markov), développé à l'aide du logiciel TreeAge ProSuite 2009 avec une interface MS Excel 2007.

Ce rapport présente une synthèse de la méthode appliquée et des données et hypothèses nécessaires pour alimenter le modèle. Un rapport annexe complet est disponible sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

32.2.1 Population d'analyse

Le modèle considère des patients en prévention primaire, avec une hypertension essentielle non encore traitée. Sur une cohorte, 13% des individus ont un diabète à l'inclusion. Ils sont sans HVG à l'inclusion.

Le modèle est conçu pour simuler l'évolution d'un individu caractérisé par son âge (55 ans ; 65 ans ; 74 ans), son sexe et son niveau initial de PAS (150 mmHg ; 160 mmHg ; 180 mmHg).

L'analyse principale (base case) a été définie sur la base d'une analyse des données de l'étude MONA LISA réalisée par le Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique de Strasbourg⁷⁴. Cette requête spécifique avait pour objectif de connaître le profil des individus hypertendus (PAS $\geq$ 140 mmHg) non traités (Tableau 52). Les hommes représentent 64% de l'échantillon. Les effectifs les plus nombreux sont les hommes de 55 ans à 74 ans (57% des hommes) avec une PAS comprise entre 140 et 159 mmHg (entre 65% et 91% des hommes selon la classe d'âge).

Tableau 52 : Pourcentage de sujets selon le niveau de PAS par âge et sexe parmi les sujets hypertendus non traités de l'enquête MONA LISA

		35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans
Hommes	140-149 mm Hg	68.1 %	57.2 %	39.6 %	39.2 %
	150-159 mm Hg	23.4 %	27.7 %	28.3 %	25.7 %
	160-169 mm Hg	2.1 %	8.7 %	18.2 %	21.0 %
	170-179 mm Hg	6.4 %	3.5 %	8.0 %	9.4 %
	$\geq$ 180 mm Hg	-	2.9 %	5.9 %	4.7 %
	Effectif total	94 (100 %)	173 (100 %)	187 (100 %)	171 (100 %)
Femmes	140-149 mm Hg	59.1 %	54.8 %	48.2 %	42.0 %
	150-159 mm Hg	36.4 %	26.0 %	28.6 %	25.3 %
	160-169 mm Hg	-	9.6 %	12.5 %	18.7 %
	170-179 mm Hg	4.5 %	4.1 %	6.2 %	6.0 %
	$\geq$ 180 mm Hg	-	5.5 %	4.5 %	8.0 %
	Effectif total	22 (100 %)	73 (100 %)	112 (100 %)	150 (100 %)

Source : enquête MONA LISA (données 2005 à 2007)

Au vu de ces données épidémiologiques, l'analyse principale sera réalisée sur le profil le plus fréquent, à savoir un homme de 65 ans avec une PAS de 150 mmHg.

Les individus sont représentatifs des hypertendus non traités de l'échantillon MONA LISA en termes de tabagisme, de taux de cholestérol total et de HDL-c (Tableau 53).

Tableau 53 : Caractéristiques des individus hypertendus non traités par classe d'âge

Classe d'âge	Homme				Femme			
	35-44	45-54	55-64	65-74	35-44	45-54	55-64	65-74
% Fumeurs	0.34	0.306	0.209	0.146	0.227	0.178	0.125	0.013
Cholestérol total	227	237	228	216	207	227	238	242
HDL-Cholestérol	52	51	54	53	62	57	64	65

Source : enquête MONA LISA (données 2005 à 2007)

32.2.2 Interventions comparées

Les interventions sous étude sont les cinq classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en morbi-mortalité et recommandées en 2005 pour l'instauration d'un traitement antihypertenseur.

L'analyse est réalisée par classe médicamenteuse, en adoptant l'hypothèse d'une efficacité intra-classe homogène : on suppose que les médicaments d'une même classe ont les mêmes effets sur les événements cérébrovasculaires (AVC), cardiovasculaires (MC, IC) et rénaux, à la dose appropriée.

⁷⁴ Les équipes participant à cette enquête sont le Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique EA 3430, Université de Strasbourg (Dominique ARVEILER, Aline WAGNER) ; l'unité INSERM U744, Université de Lille Nord de France (Philippe AMOUEL, Jean DALLONGEVILLE) ; l'unité INSERM U1027, Université Purpan Toulouse (Jean FERRIERES, Jean-Bernard RUIDAVETS).

Les classes d'antihypertenseurs considérées dans l'analyse principale en primo-prescription sont les classes disposant de données en morbi-mortalité en 2011 :

- Diurétiques thiazidiques (DIUth)
- Bêtabloquants (BB)
- Inhibiteurs calciques (ICa)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

L'analyse de la persistance a montré que seuls 14% des patients ayant initié un traitement en monothérapie sont encore sous le même traitement au bout de 12 mois (paragraphe 25.2.1 page 116). En conséquence, le modèle est conçu pour tenir compte des changements thérapeutiques au cours du temps. Il simule des stratégies thérapeutiques (Tableau 54) scindées en 3 temps thérapeutiques (traitement de 1^{ère} ligne ; traitement de 2^{ème} ligne ; traitement de 3^{ème} ligne).

La stratégie 0 correspond au placebo.

Les stratégies 1 à 18 simulent une entrée de traitement par monothérapie, avec une bithérapie en seconde ligne et une trithérapie en troisième ligne. Étant donné le nombre de séquences de 3 lignes de traitement possibles en combinant les différentes classes, l'option trithérapie est caractérisée par des données d'efficacité et de coût en moyenne pondérée par les ventes de chaque classe ou combinaison de classes.

À titre exploratoire, plusieurs stratégies simulant une entrée de traitement en bithérapie seront testées. La 2^{ème} et la 3^{ème} ligne sont alors des trithérapies.

Tableau 54 : Liste des stratégies thérapeutiques testées dans le modèle avec une instauration de traitement en monothérapie

Stratégies thérapeutiques	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement de 2 ^{ème} ligne	Traitement de 3 ^{ème} ligne
Stratégie 0	Placebo	Placebo	Placebo
Stratégie 1	DIUth	DIUth+IEC	Trithérapie*
Stratégie 2	DIUth	DIUth+ARAI	Trithérapie*
Stratégie 3	DIUth	DIUth+BB	Trithérapie*
Stratégie 4	DIUth	DIUth+ICa	Trithérapie*
Stratégie 5	BB	BB+DIUth	Trithérapie*
Stratégie 6	BB	BB+IEC	Trithérapie*
Stratégie 7	BB	BB+ARAI	Trithérapie*
Stratégie 8	BB	BB+ICa	Trithérapie*
Stratégie 9	ICa	ICa+IEC	Trithérapie*
Stratégie 10	ICa	ICa+ARAI	Trithérapie*
Stratégie 11	ICa	ICa+DIUth	Trithérapie*
Stratégie 12	ICa	ICa+BB	Trithérapie*
Stratégie 13	IEC	IEC+DIUth	Trithérapie*
Stratégie 14	IEC	IEC+BB	Trithérapie*
Stratégie 15	IEC	IEC+ICa	Trithérapie*
Stratégie 16	ARAI	ARAI+DIUth	Trithérapie*
Stratégie 17	ARAI	ARAI+BB	Trithérapie*
Stratégie 18	ARAI	ARAI+ICa	Trithérapie*

*Étant donné le nombre de séquences de 3 lignes de traitement possibles en combinant les différentes classes, l'option trithérapie est caractérisée par des données d'efficacité et de coût moyennes.

Le principe appliqué dans cette modélisation consiste à simuler dans un premier temps l'histoire d'un individu sous placebo en tenant compte de son niveau de risque de base (stratégie 0). Pour simuler l'impact du traitement, la même simulation est réalisée sur les stratégies 1 à 18 en appliquant les réductions de risque relatif pour chaque stratégie de traitement étudiée (réduction de la PAS, réductions du risque d'événements, risque de non persistance).

32.2.3 Méthode d'évaluation

► Critère d'évaluation

Le critère d'évaluation est l'efficacité.

Le critère d'efficacité est l'année de vie mesurée sur la mortalité toutes causes.

Le critère de coût est le coût direct total associé avec l'hypertension : coûts de traitement et coûts de prise en charge des événements cérébrovasculaires, cardiovasculaires et rénaux.

► Perspective

L'analyse est réalisée selon une perspective collective tenant compte des conséquences pour les patients et pour les financeurs des soins.

Les résultats de santé étudiés sont les conséquences des traitements antihypertenseurs sur la morbi-mortalité des patients. Aucun impact potentiel pour les proches n'a été pris en compte.

Les coûts étudiés sont les coûts médicaux directs : les coûts de traitement ainsi que les coûts des conséquences évitées par la prise d'un traitement antihypertenseur (coûts des interventions médicales en cas d'événement cérébro ou cardiovasculaire, ou d'atteinte rénale en phases aiguë et chronique). Les coûts prennent en compte les montants remboursés et le reste à charge payé par les patients (ticket modérateur, franchise, biens et services de santé non remboursables, dépassements d'honoraire).

► Horizon temporel et actualisation

L'horizon temporel total s'étend à la vie entière. Il est divisé en deux périodes. La première période simule les 10 premières années du patient hypertendu, avec des cycles de Markov d'un mois la 1^{ère} année puis d'un an pour les neuf années suivantes. Après dix ans, et en fonction des événements cardio-vasculaires (CV) survenus, une extrapolation à la vie entière est faite, en utilisant l'espérance de vie estimée à l'âge atteint par le patient.

L'actualisation des coûts et des résultats de santé a été appliquée à un taux annuel de 4%.

► Méthode d'évaluation de l'efficacité

La méthode est une analyse coût-résultat.

Compte tenu du grand nombre de stratégies testées, la métrique du bénéfice net est privilégiée sur la métrique traditionnelle du ratio différentiel coût-résultat (RDCR).

L'approche du bénéfice net permet de dépasser certaines limites associées au RDCR (224-226), par un réarrangement linéaire de la règle de décision intervenant dans l'approche RDCR (227).

La règle de décision associée aux analyses coût-résultat (une intervention est retenue si son RDCR est inférieur à un seuil d'acceptabilité λ) se traduit par la formule algébrique $\Delta C / \Delta R < \lambda$. Cette règle de décision s'exprime de manière équivalente par la formule : $\Delta NMB : \lambda \cdot \Delta R - \Delta C > 0$.

Cette règle de décision est aisément transposable au cas d'une analyse comparant des options multiples mutuellement exclusives. L'intervention efficiente pour un seuil d'acceptabilité donné est l'intervention qui maximise le bénéfice net moyen ($\lambda \cdot \overline{R}_i - \overline{C}_i$).

En effet, seule cette intervention aura un bénéfice net différentiel positif lorsqu'elle est comparée à toutes les autres interventions étudiées.

32.2.4 Analyses de sensibilité

► Analyse de sensibilité probabiliste

Afin de pouvoir estimer la précision des conclusions obtenues par la modélisation, une analyse probabiliste sera réalisée par échantillonnage aléatoire à partir des distributions de probabilité des principaux paramètres du modèle. Les paramètres testés simultanément dans l'analyse probabiliste sont (cf. Tableau 55) : les coûts de suivi post-événement (+/- 25%) ; l'espérance de vie après événement (+/- 10%) ; les réductions de PAS attendues (intervalles de confiance des méta-analyses) ; les risques relatifs d'événement cérébro-vasculaires versus placebo (intervalles de confiance des méta-analyses).

Le coût et l'efficacité moyens de chaque stratégie sera calculé sur 1000 simulations, avec les intervalles de confiances à 95% associés.

Pour chacune des stratégies étudiées, le nombre de fois où elle est efficiente (bénéfice monétaire net maximal) est calculé pour une valeur donnée du seuil λ sur 1000 simulations. Cette opération est répétée pour des valeurs du seuil d'efficacité comprises entre 0€ par année de vie gagnée (AVG) et 100 000 € par année de vie gagnée.

Une courbe d'acceptabilité est ainsi générée pour chaque stratégie de traitement, définissant la probabilité qu'elle soit la stratégie efficiente (au sens de maximisation du bénéfice net) parmi les stratégies comparées, en fonction du seuil d'acceptabilité λ .

Tableau 55 : Paramètres dont les valeurs sont issues de distributions statistiques

Paramètre	Loi de distribution	Source
Réduction de PAS	Loi Normal Moy = 9.1mmHg, Ecart-type=1.4	Moyenne et IC95% Law 2003 (228)
Risque relatif par événement - événement coronarien - AVC - Insuffisance cardiaque	Loi Beta $\text{Alpha} = \text{moy}^2 \times (1 - \text{moy}) / \text{Ecart-type}^2$ $\text{Beta} = [\text{moy} \times (1 - \text{moy}) / \text{Ecart-type}^2] - [\text{moy}^2 \times (1 - \text{moy}) / \text{Ecart-type}^2]$	Moyenne et IC95% par classe issues des méta-analyses Cf. tableau 58
Coût moyen de suivi après - événement coronarien - AVC - Insuffisance cardiaque	Loi Gamma $\text{Alpha} = (\text{moy}^2) / (\text{Ecart-type}^2)$ $\text{Lambda} = (\text{moy}) / (\text{Ecart-type}^2)$ avec $\text{beta} = 1 / \text{Lambda}$	Coût moyen ALD +/-25% Vallier 2006 (229)
Coût moyen de suivi HTA sans événement	Loi Gamma $\text{Alpha} = (\text{moy}^2) / (\text{Ecart-type}^2)$ $\text{Lambda} = (\text{moy}) / (\text{Ecart-type}^2)$ avec $\text{beta} = 1 / \text{Lambda}$	Coût moyen +/- 10% Dires d'experts, calcul HAS
Coût moyen de suivi post IRCT	Loi Gamma $\text{Alpha} = (\text{moy}^2) / (\text{Ecart-type}^2)$ $\text{Lambda} = (\text{moy}) / (\text{Ecart-type}^2)$ avec $\text{beta} = 1 / \text{Lambda}$	Coût moyen +/-25% Blottière, à paraître
Coût moyen d'exploration pour HTA résistante	Loi Gamma $\text{Alpha} = (\text{moy}^2) / (\text{Ecart-type}^2)$ $\text{Lambda} = (\text{moy}) / (\text{Ecart-type}^2)$ avec $\text{beta} = 1 / \text{Lambda}$	Coût moyen +/- 10% Dires d'experts, calcul HAS
facteur multiplicatif des années de vie restant à vivre (>10 ans)	Loi Triangulaire Min, Max	Likeliest = 1 +/- 25%
Coût total extrapolé > 10 ans si - événement coronarien - AVC - Insuffisance cardiaque	Loi Gamma $\text{Alpha} = (\text{moy}^2) / (\text{Ecart-type}^2)$ $\text{Lambda} = (\text{moy}) / (\text{Ecart-type}^2)$ avec $\text{beta} = 1 / \text{Lambda}$	Coût moyen ALD +/-10% Vallier 2006 (229)
Coût total extrapolé > 10 ans, sans événement	Loi Gamma $\text{Alpha} = (\text{moy}^2) / (\text{Ecart-type}^2)$ $\text{Lambda} = (\text{moy}) / (\text{Ecart-type}^2)$ avec $\text{beta} = 1 / \text{Lambda}$	Coût moyen +/-10% Dires d'experts, calcul HAS
Coût total extrapolé > 10 ans, avec diabète/maladie rénale	Loi Gamma $\text{Alpha} = (\text{moy}^2) / (\text{Ecart-type}^2)$ $\text{Lambda} = (\text{moy}) / (\text{Ecart-type}^2)$ avec $\text{beta} = 1 / \text{Lambda}$	Coût moyen ALD +/-10% Blottière 2010 (230)

► Analyse de sensibilité en scénario

Plusieurs analyses de sensibilité en scénario sur le cas de base (homme, 65 ans, 150 mmHg) sont proposées afin de tester la robustesse des conclusions en termes d'efficacité lorsque l'on modifie un ou plusieurs paramètres ou hypothèses du modèle.

- Les prix journaliers de traitement d'une classe : le cas de base est réalisé sur la base des prix pondérés par la fréquence de prescription des différents médicaments d'une classe. Un scénario testera l'impact sur l'efficacité de l'hypothèse d'un prix commun à tous les médicaments d'une même classe, qui serait le prix journalier minimum.
- Le diabète : le diabète est introduit dans le modèle afin de prendre en compte différents effets (augmentation du risque cardiovasculaire, coût de prise en charge, incidence différente selon la classe prescrite). Un scénario testera l'impact sur l'efficacité du poids du diabète en modifiant l'hypothèse d'incidence du diabète (0,29% au lieu de 2,9% dans le cas de base) et la période de pertinence du sur-risque associé à certaines classes d'antihypertenseur (seulement la première année ou lieu des 10 ans modélisés).

- Les deux propositions innovantes du modèle par rapport aux modèles existants : le modèle HAS tient compte de l'ensemble de la stratégie thérapeutique en prévoyant une 1ère, 2nde et 3ème ligne et tient compte de la persistance au traitement. Un scénario testera l'impact de ces deux hypothèses en les neutralisant.
- Le profil de risque : le modèle repose sur un profil de risque faible à modéré sur la base des caractéristiques épidémiologiques observées dans l'étude Mona Lisa dans un échantillon d'individus hypertendus non traités. Un scénario teste l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques sur un profil à haut risque cardiovasculaire (homme, 65 ans, PAS=150 mmHg, fumeur, diabétique, cholestérol total=250 mg/ml et 300mg/ml, HDLc=55 mg/ml et 65mg/ml).

32.2.5 Structure du modèle

Le modèle est conçu pour prendre en compte l'évolution dans le temps de la stratégie thérapeutique (monothérapie, bithérapie, trithérapie), les changements de traitement en raison d'un contrôle insuffisant de l'HTA et le phénomène de non persistance (arrêt total ou temporaire de traitement).

Le modèle comporte 25 états possibles décrivant la situation de l'individu au cours d'un cycle en fonction de son état de santé, de la présence d'un antécédent cérébro ou cardiovasculaire, de la ligne de traitement, de la résistance au traitement et de la persistance au traitement (15 états en prévention primaire, 8 états en prévention secondaire, 1 état HTA secondaire et 1 état absorbant « décédé »). La liste des 25 états du modèle est en annexe F, page 229.

Le passage d'un état à un autre dépend de la survenue d'événements (cf. paragraphes suivants).

► Patient en prévention primaire

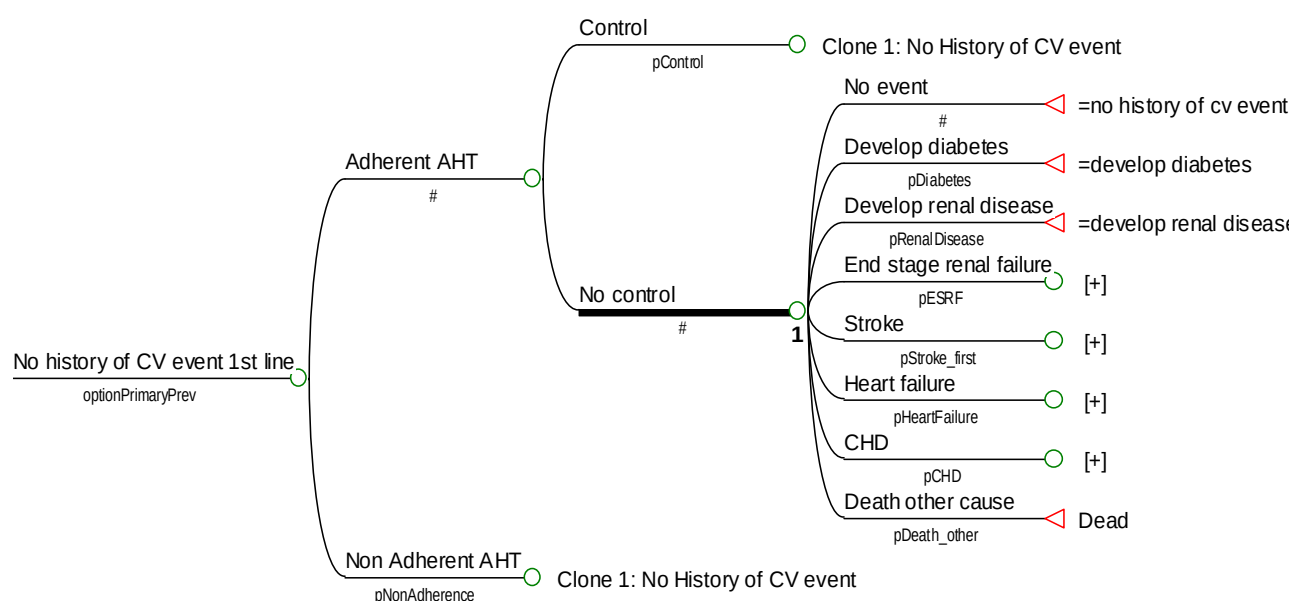
À l'entrée du modèle, l'individu est sans antécédent cérébro ou cardiovasculaire et commence par une première ligne de traitement antihypertenseur (monothérapie en instauration de traitement). Le passage dans chacun des états de Markov dépend des événements qui se produisent pendant le cycle : survenue d'un événement de santé ou décès (figure 4 : exemple dans le cas où la PAS est non contrôlée), modification de la ligne de traitement en raison du non contrôle de la PAS ; arrêt/reprise du traitement AHT.

Concernant la survenue d'un événement de santé, l'individu sans antécédent CCV a, à chaque cycle, la possibilité :

- de rester sans événement CCV (en première, seconde ou troisième ligne de traitement en fonction du contrôle de son HTA, avec une HTA résistante ou sans traitement) ;
- de développer un diabète type 2 ou une maladie rénale s'il a développé un diabète dans un cycle précédent⁷⁵ (en première, seconde ou troisième ligne de traitement en fonction du contrôle de son HTA, avec une HTA résistante ou sans traitement) ;
- d'avoir un premier événement CCV fatal ou non (insuffisance cardiaque, événement coronarien de type IDM ou angor instable, AVC), auquel cas il passe en prévention secondaire ;
- de mourir d'une autre cause.

⁷⁵ Dans le modèle, la maladie rénale est seulement possible en cas de diabète de type 2. De même, l'état IRCT est seulement possible depuis l'état maladie rénale.

Figure 4: Structure de base en prévention primaire : persistance, contrôle de la PAS, et survenue d'événements CCV



Le passage à une ligne de traitement différente dépend du niveau de contrôle de la PAS⁷⁶. Si à la fin d'un cycle la PAS est contrôlée⁷⁷, l'individu reste dans la même ligne de traitement. Au contraire, si la PAS est non contrôlée, le patient passe à la ligne de traitement suivante.

Par ailleurs, un patient non contrôlé avec une 3ème ligne de traitement est dirigé vers un état de santé « HTA résistante » ; son évolution dans le modèle dépend alors de la nature de sa résistance au traitement. Les « vrais » résistants à tout traitement AHT restent dans cet état et seront traités par quadrithérapie, les autres vont soit dans un état « HTA secondaire », ou recommencent un traitement AHT en 2^{ème} ligne (« faux » résistants).

Enfin, à chaque cycle, un patient a la possibilité d'arrêter tout traitement AHT. Un état de santé « non traité » est prévu pour ces patients non persistants à tout traitement AHT, avec toujours la possibilité de reprendre un traitement après un ou plusieurs cycles sans traitement.

⁷⁶ La pression artérielle diastolique (PAD) n'est pas prise en compte dans le modèle car, même si elle apparaît dans l'équation de Framingham-Anderson (231), elle n'apparaît pas dans l'équation de Framingham adaptée à la population française estimant le risque de maladie coronarienne (232), ni dans les équations qui estiment le risque d'accident vasculaire cérébral (233), et le risque d'insuffisance cardiaque (234).

⁷⁷ Le seuil de contrôle de la PAS a été fixé à 140 mmHg pour une PAS initiale <180mmHg et à 150 mmHg pour une PAS initiale de 180 mmHg. En outre une marge de tolérance a été intégrée pour tenir compte du fait que le médecin ne change pas le traitement si une réduction importante est observée : le patient est supposé contrôlé si 90% de la réduction recherchée est atteinte.

► Patient en prévention secondaire

L'individu avec antécédent cérébro ou cardiovasculaire (CCV) a la possibilité :

- quelque soit l'antécédent, de rester sans nouvel événement CCV ;
- en cas d'antécédent d'insuffisance cardiaque, d'avoir une aggravation de son insuffisance cardiaque fatale ou non ;
- en cas d'antécédent d'AVC, d'IDM ou d'angor instable, d'avoir un second événement CCV fatal ou non (de même nature que le premier événement ou d'une autre nature) ;
- quel que soit l'antécédent, de mourir d'une autre cause.

Dès qu'un individu a subi un événement coronaire ou souffre d'une insuffisance cardiaque, il reçoit un traitement standard, y compris dans le bras « placebo » (stratégie 0). Les trois lignes de traitement ne sont plus proposées et tous les patients reçoivent un bêtabloquant et un IEC.

Après un premier AVC, le contrôle de la PAS reste un critère essentiel, sans recommandations strictes concernant les classes d'antihypertenseurs. Les trois lignes de traitement sont donc encore prévues dans cet état de santé.

La structure du modèle est détaillée après chacun des états de prévention secondaire dans les Figure 5, Figure 6 et Figure 7.

Figure 5: Structure de base en cas d'insuffisance cardiaque

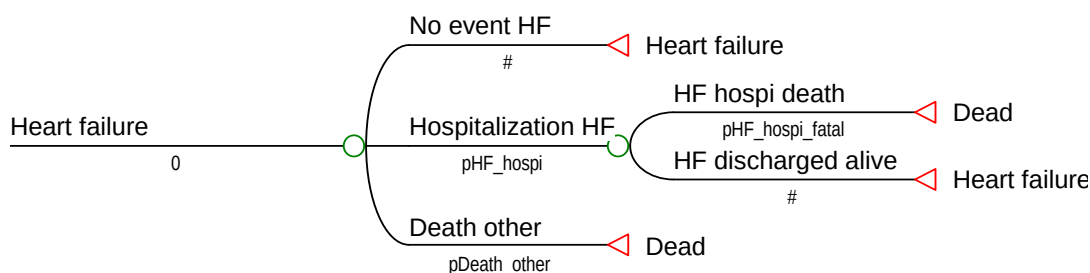


Fig. 5 : Les événements possibles à chaque cycle pour un patient atteint d'insuffisance cardiaque sont l'absence de nouvel événement, l'hospitalisation pour aggravation de l'IC (œdème pulmonaire par exemple) fatale ou non fatale, ou le décès pour autre cause. Un patient peut donc être hospitalisé plusieurs fois.

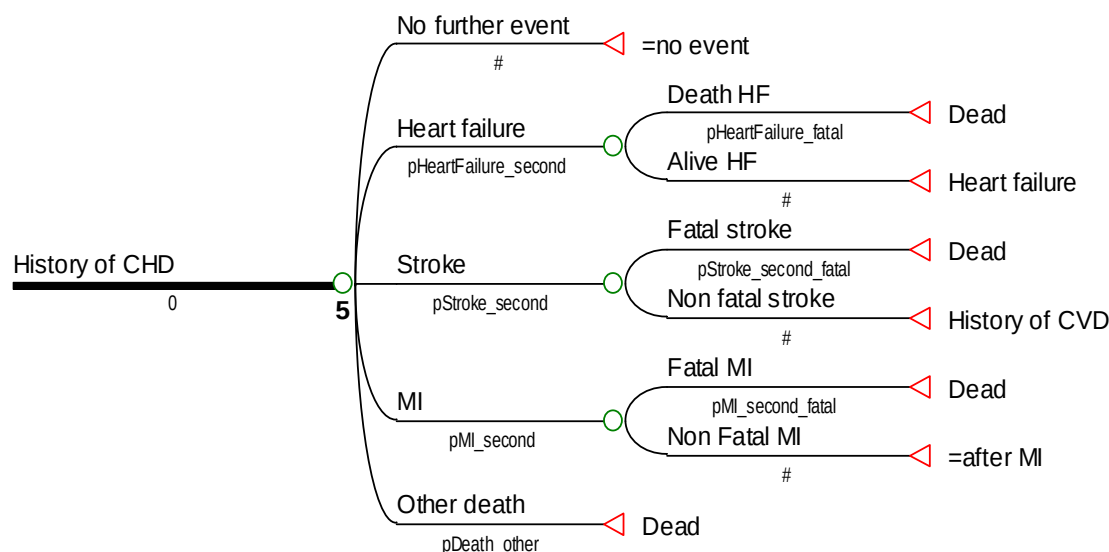
Figure 6: Structure de base après un événement coronarien


Fig. 6 : Un patient coronarien peut devenir insuffisant cardiaque, auquel cas il quitte l'état « antécédent coronaire » pour un état « insuffisance cardiaque ». Si un AVC se produit après un événement coronarien, le patient est dirigé vers l'état « antécédent coronarien et AVC ». En cas de nouvel événement coronarien, le patient reste dans ce même état 'Antécédent coronarien et AVC'.

Le bras « antécédent coronarien et AVC » a la même structure que celui de « antécédent coronarien » sauf qu'en cas de nouvel IDM, le patient reste en « antécédent coronarien et AVC », et ne retourne pas en « antécédent coronarien »).

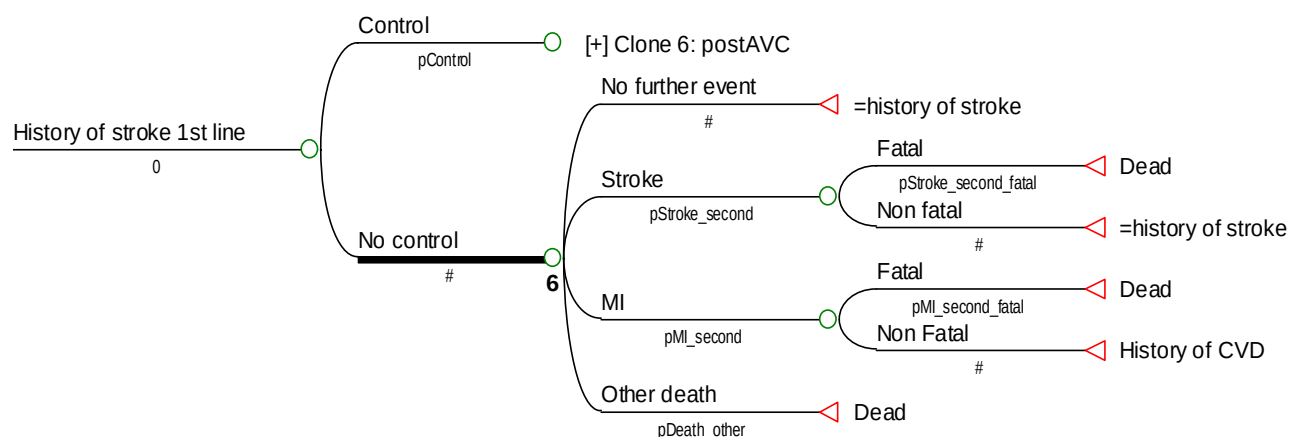
Figure 7: Structure de base après un AVC


Fig. 7 : Depuis l'état « Antécédent d'AVC », le patient va être maintenu dans ce même état s'il n'expérimente pas de nouvel événement, ou si un nouvel AVC survient (non fatal). Si un IDM non-fatal survient, le patient va dans l'état « antécédent coronarien et AVC ».

32.2.6 Données utilisées dans le modèle

► Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont issues de la littérature et des sites internet des instituts statistiques officiels français.

Les pourcentages de réduction de l'espérance de vie par âge et sexe en fonction du dernier événement que le patient a eu ont été appliqués aux espérances de vie de la population française (235). Les données de mortalité et d'espérance de vie de la population française ont été extraites des bases de données EuroStat les plus récentes au moment de la réalisation du modèle (données 2009).

► Risques de base d'ECV, d'insuffisance cardiaque, de diabète et maladie rénale

Les risques de base pour un patient non traité (Tableau 56) sont estimés à partir de données de la littérature ou à partir des équations de risque disponibles appliquées aux données issues de l'enquête MONA LISA (Tableau 53).

Les équations de risque permettent de faire le lien entre la valeur de la PAS et le risque de maladie coronaire (fatale et non fatale), d'AVC, ou d'insuffisance cardiaque en l'absence de traitement. Une équation différente est utilisée pour chaque type d'événement. Le risque cumulatif à différents horizons temporels mensuels et annuels entre 0 et 10 ans est calculé selon la méthode de « rétropolation » (236).

L'équation de Framingham adaptée à la population française (237) est utilisée pour calculer le risque d'événements coronaires total. La répartition des risques selon le type d'événement et son issue (décès ou non) est calculée a posteriori à partir des études Toulouse-Monica (238) et PRIME (239).

Le risque d'AVC est calculé à partir de l'équation de Framingham ; il n'existe pas d'adaptation à la population française (233). La répartition des risques selon l'issue (décès ou non) est calculée a posteriori à partir de l'étude PREVENIR (240).

Le risque d'insuffisance cardiaque est calculé à partir d'une équation issue d'une régression linéaire sur les données de Framingham (234). Le taux annuel d'hospitalisation parmi les patients en insuffisance cardiaque est estimé à 30% (Inserm ; CHU Réseau 2010) et le taux de mortalité est issu de la littérature (241).

Tableau 56 : Résumé des risques cardiovasculaires de bases utilisés en prévention primaire et secondaire (risque à 1 an et 10 ans pour un individu de 65 ans)

Risque	Source	Sans diabète		Avec diabète	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
		Risque à 1 an			
Prévention primaire					
Maladie coronaire	Laurier 1994 Wolf 1991	0.00640	0.00171	0.01002	0.00518
AVC		0.00419	0.00108	0.00587	0.00187
Insuff cardiaque	Kannel 1999	0.00493	0.00162	0.00615	0.00641
Prévention secondaire					
AVC	Kannel 1999	0.00752	0.00186	ND	ND
Insuff cardiaque	Wolf 1991	0.02449	0.00993	ND	ND
		Risque à 10 ans			
Prévention primaire					
Maladie coronaire	Laurier 1994	0.10612	0.04304	0.14218	0.09216
AVC	Wolf 1991	0.07767	0.03099	0.10722	0.05281
Insuff cardiaque	Kannel 1999	0.04822	0.01611	0.05984	0.06229
Prévention secondaire					
AVC	Wolf 1991	0.13537	0.05267	ND	ND
Insuff cardiaque	Kannel 1999	0.21958	0.09496	ND	ND

NB : valeurs obtenues pour une cohorte âgée de 65 ans au moment de l'évaluation, avec une PAS moyenne = 150 mmHg, CT = 216 mg/100mL, HDL = 53 mg/100mL, 15% fumeurs et 13% avec diabète (hommes) et CT = 242 mg/100mL, HDL = 65 mg/100mL, 1% fumeurs et 4% avec diabète (femmes).

ND : non disponible

En prévention primaire, les risques de développer un diabète ou une maladie rénale sont issues de la littérature : risque de diabète = 2,91% (242) ; risque de maladie rénale chez les diabétiques = 42% à 3 ans (243) ; risque d'IRCT = 0,37% à 9 ans (243) ; risque de décès au stade terminal = 0,13% (243).

► Données d'efficacité des traitements antihypertenseurs

L'efficacité des antihypertenseurs est évaluée d'une part en termes de réduction de la PAS, et d'autre part en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité liées à des événements cardio-vasculaires. Pour le modèle, les études donnant des réductions de risque par rapport au placebo ont été retenues en priorité, puis les méta-analyses les plus récentes, et enfin, celles incluant le plus grand nombre d'essais.

Effet d'un traitement antihypertenseur sur la réduction de la PAS

Selon une méta-analyse de Law, réalisée à partir de 354 essais randomisés en double aveugle avec bras placebo, les cinq classes étudiées ont un impact équivalent sur la PAS et permettent une réduction moyenne versus placebo de 9.1mmHg [8.8-9.3mmHg] pour une PAS initiale de 154mmHg (228).

La formule proposée par Law a été utilisée dans le modèle pour déterminer la réduction attendue de PAS pour d'autres niveaux de PAS : $9.1 + [(PAS_{initiale} - 154) \times 0,1]$.

Pour estimer l'efficacité des bithérapies et trithérapies sur la baisse de PAS, Wald (34) suggère d'estimer la réduction de la PAS en additionnant l'effet observé en monothérapie. A défaut de toute autre donnée, le groupe de travail a accepté cette hypothèse d'additivité des réductions de PAS.

Effet d'un traitement antihypertenseur sur la prévention cardiovasculaire

Les méta-analyses retenues comme sources de données principales du modèle sont listées dans le Tableau 57, et les résultats de réduction de risque extraits pour le modèle sont résumés dans le Tableau 58. Les données du scénario 0 correspondent aux bras placebo des études.

Tableau 57: Méta-analyses retenues pour les données d'efficacité du modèle

Auteur/étude	Année	# Essais	Antihypertenseurs	Critère d'efficacité
Elliott et al.	2007	22	ARA-II, BB, DIUth, ICa, IEC	Diabète
Law et al.	2009	147	ARA-II, BB, DIUth, ICa, IEC	MC, AVC
Reboldi et al.	2008	6	ARAII vs. IEC	AVC
Sciarretta et al.	2011	24	ARA-II, BB, DIUth, ICa, IEC	IC
Strippoli et al.	2006	49	ARA-II, IEC	MRST
Strippoli et al.	2005	16	IEC	MR

DIUth : Diurétiques thiazidiques ; IC : insuffisance cardiaque ; MC : maladie coronarienne ; MR : maladie rénale ; ST : stade terminal

Tableau 58 : Réduction du risque versus placebo (intervalle de confiance à 95%) par événement

Classe AHT	MC (RR)	AVC (RR)	Diabetes (OR)	IC (OR)	MR (RR)	MRST (RR)	
ARAII	0.86	0.72 *	0.74	0.76		0.78	
	[0.53;1.4]	[0.56 ; 0.91]	[0.6;0.94]	[0.62;0.9]	ND	[0.67;0.91]	
BB	0.89	0.83	1.17	0.87		1	
	[0.78;1.02]	[0.7;0.99]	[0.97;1.42]	[0.64;1.12]	1		
DIUth	0.86	0.62	1.3	0.59	1	1	
	[0.75;0.98]	[0.53;0.72]	[1.29;1.43]	[0.47;0.72]			
ICa	0.85	0.66	0.97	0.83	1	1	
	[0.78;0.92]	[0.58;0.75]	[0.81;1.17]	[0.67;0.99]			
IEC	0.83	0.78	0.87	0.71	0.52	0.6	
	[0.78;0.89]	[0.66;0.92]	[0.73;1.04]	[0.58;0.84]	[0.31;0.88]	[0.39;0.93]	
Placebo	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)**	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	
Source	Law 2009	Law 2009	Reboldi 2008	Elliott 2007	Sciarietta 2011	Strippoli 2005	Strippoli 2006

DIUth : Diurétiques thiazidiques ; IC : insuffisance cardiaque ; MR : maladie rénale ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; ST : stade terminal

* La méta-analyse de Reboldi et al. (2008) donne un OR d'AVC avec les ARAII vs. IEC de 0.92 [0.85 ; 0.99]. Le risque relatif d'AVC avec les ARAII vs Placebo est calculé via le risque relatif avec les IEC (0,78) issu de la méta-analyse de Law (2009).

**La méta-analyse d'Elliott utilise les DIUth comme référence. Le bras placebo étant le bras de référence du modèle, l'OR de chaque classe a été divisé par l'OR du bras placebo (0.77) pour évaluer l'impact de la classe sur l'incidence du diabète vs. placebo.

En l'absence de méta-analyses sur la réduction du risque d'événement CCV avec des combinaisons de classes (bithérapie, trithérapie), l'approche de Law (2009) a été adaptée et les RR ont été estimés par une simple multiplication des RR de chacune des classes utilisées en monothérapie (228). Il s'agit évidemment d'une approximation, qui revient à attribuer toute la baisse de risque CCV à la baisse de PAS. Le résultat est toutefois corrigé pour tenir compte de données d'efficacité publiées pour certaines combinaisons : d'après l'étude ACCOMPLISH (57), les RR de la combinaison ICa / IEC par rapport à une bithérapie IEC / DIUth sont de 0.78 (IDM), 0.75 (angor) et 0.84 (AVC).

Une hypothèse supplémentaire concernant l'efficacité des traitements AHT a été introduite dans le modèle, à savoir un nombre d'événements CCV évités plus important en cas d'HTA contrôlée par rapport à une HTA non-contrôlée (au seuil de 140mmHg). Cette hypothèse provient d'une étude observationnelle américaine (N=6400) par Cooper-DeHoff (2010) qui trouve un risque relatif d'événement CCV de 1.46 [1.25 ; 1.71] lorsque la PAS n'est pas contrôlée par rapport aux patients contrôlés (245).

► Données de persistance

Les données de persistance à 12 mois sont issues de l'analyse de la base EGB réalisée par la HAS et décrite dans ce rapport (section 25, page 113). Pour les trithérapies (non évaluées dans l'étude EGB), les valeurs de persistance avec une bithérapie fixe ont été utilisées.

La persistance à un traitement antihypertenseur au-delà de la première année a été estimée à partir des données de l'étude de Bourgault et al. {Bourgault 2005 6414} qui décrit l'évolution du taux de persistance au-delà de la 1^{ère} année (taux disponibles à 1 an, 2 ans et 3 ans) (Tableau 59).

La proportion de patients non traités qui recommencent un traitement AHT, est également issue de l'article de Bourgault et al. (163), qui donne le pourcentage de patients ayant repris un traitement AHT dans l'année suivant l'arrêt de la classe initialement prescrite (entre 54% et 75% des patients selon la classe).

Tableau 59 : Données de persistance et de reprise d'un traitement AHT à 1 an, 2 ans et 3 ans, par classe d'AHT initialement prescrite

Classe AHT	N total	% persistance, depuis 1 ^{ère}			% avec reprise de traitement, depuis arrêt de traitement		
		1 an	2 ans	3 ans	1 an	2 ans	3 ans
ARAI	463	66.0%	56.0%	53.0%	75.0%	87.0%	0.0%
BB	1699	50.0%	39.0%	34.0%	54.0%	65.0%	75.0%
DIUth	2490	45.0%	34.0%	29.0%	59.0%	70.0%	76.0%
ICA	1131	55.0%	45.0%	38.0%	62.0%	73.0%	79.0%
IEC	3456	59.0%	47.0%	40.0%	71.0%	80.0%	84.0%

Source : Bourgault et al. 2005 {Bourgault 2005 6414}

► Données de coût

Le coût total associé à l'hypertension couvre le coût du traitement AHT ainsi que les coûts de suivi de l'hypertension et des pathologies associées.

Les prix journaliers utilisés dans le modèle (cf. Tableau 60) sont une moyenne pondérée en fonction des parts de marché de chaque spécialité à l'intérieur de la classe, définies à partir des doses recommandées issues des RCP⁷⁸. Toutes les présentations sont introduites dans le calcul, à l'exclusion des faibles dosages identifiés dans les RCP comme spécifiques à une prescription en association. Lorsqu'une dose initiale est spécifiquement mentionnée dans le RCP, tous les dosages inférieurs ou égaux sont exprimés en équivalents de ce dosage initial et tous les dosages supérieurs sont exprimés dans la dose usuelle recommandée. Pour les bithérapies, les prix journaliers introduits dans le modèle sont ceux des bithérapies fixes, calculés sur la base d'un comprimé par jour. Le prix journalier d'une trithérapie est calculé comme la somme des prix des trois monothérapies.

Les prix PPTC et les volumes sont issus de la base GERS. Les parts de marché sont calculées sur les 12 derniers mois disponibles (juillet 2011-juin 2012), à l'exclusion des ARAII qui sont calculés sur les deux derniers mois disponibles pour tenir compte de l'arrivée de formes génériques courant 2012.

Les ressources nécessaires au suivi d'un adulte atteint d'hypertension essentielle (consultations et examens) ont été identifiées à partir des recommandations françaises de bonne pratique (HAS 2005). Elles ont été valorisées à partir des tarifs (ameli.fr) et des dépassements d'honoraires constatés (IMS HEOR). Ces coûts de suivi sont présentés dans le Tableau 61. Au final, on estime à 202 Euros le coût de suivi annuel d'un patient sans antécédent CCV et sans facteur de risque additionnel.

⁷⁸ Les DDD (*Defined Daily Dose*) définies par l'OMS sont adaptées pour l'analyse de tendance d'évolution ou pour les comparaisons entre différentes populations, mais elles ne sont pas adaptées à l'estimation des prix moyens compte-tenu des habitudes de prescription à un moment donné. En effet, elles sont basées sur un dosage global qui ne reflète pas nécessairement les doses journalières recommandées ou prescrites. Par ailleurs, le dosage initial n'étant pas représenté dans cette unité de mesure, elle n'apparaît pas comme adaptée pour l'estimation d'un prix utilisé dans un modèle simulant des individus en instauration de traitement.

Tableau 60: Coûts journalier de traitement avec les antihypertenseurs, par classe et combinaison de classes (année 2012)

Classe thérapeutique	Coût par jour PPTC (EUR)	Coût minimum	Coût maximum
Monothérapie			
Diurétiques thiazidiques*	0.22	0.07	0.48
BB	0.25	0.08	0.74
ICa	0.30	0.13	0.91
IEC	0.27	0.11	0.82
ARAI	0.41	0.09	1.20
Bithérapie			
BB+DIUth	0.24	0.16	0.41
IEC+DIUth	0.40	0.30	0.98
ARAI+DIUth	0.62	0.26	1.06
ICa+DIUth	0.52	0.20	1.40
BB+ARAI	0.66	0.17	1.95
BB+ICa	0.55	0.47	0.62
BB+IEC	0.52	0.19	0.62
ICa+IEC	0.84	0.65	1.19
ICa+ARAI	0.79	0.65	0.89
Trithérapies			
ARAI+ ICa+DIU	0.93	0.29	2.60
ARAI+DIUth+BB	0.88	0.24	2.43
ARAI+ICa+BB	0.96	0.30	2.86
DIUth+ICa+BB	0.77	0.28	2.14
DIUth+IEC+BB	0.74	0.26	2.05
ICa+IEC+BB	0.82	0.32	2.48
DIUth+IEC+ICa	0.79	0.31	2.22
DIUth+ICa+IEC	0.79	0.31	2.22

Source : HAS 2012

Tableau 61: Coût de suivi des patients avec HTA, sans autre facteur de risque et en prévention primaire (coûts 2011, tous financeurs)

	Périodicité (HTA contrôlée non compliquée)	Freq moy/an	Coût/an (EUR)*
Bandelettes urinaires (protéinurie)	12 mois	1	9.2
Kaliémie, créatininémie et calcul du DFG	1 à 2 ans	0.75	6.9
Glycémie	3 ans, si initialement normale	0.33	3.5
Exploration d'anomalie lipidique (EAL)	3 ans, si lipides initialement normaux	0.33	4.8
Consultation Cardiologue†*	Une fois par an	1	75.7
Consultation généraliste†	3 fois par an	3	102.1
COÛT TOTAL			202.1 EUR

Source : ameli.fr. Estimation IMS HEOR

† inclut les dépassements moyens observés (IMS HEOR)

* une consultation cardiologue par an, avec tous les 3 ans, un ECG réalisé au cours de cette consultation

Le coût des événements cérébro ou cardiovasculaires en phase aiguë est estimé par le coût de production d'un séjour hospitalier, calculé à partir d'une exploitation de l'ENCC 2008 pour les coûts par GHM et de la base PMSI pour la répartition des diagnostics principaux dans les différents GHM (Tableau 62). Le coût unitaire moyen tient compte de l'activité dans les secteurs publics et privés (méthode décrite en annexe E, page 218).

Le coût des événements cérébro ou cardiovasculaires en phase chronique est estimé à partir des dépenses médicales de patients en Affection Longue Durée estimées par Lallier et al. en 2006 (229). Ils ont été mis à jour en utilisant les indices des prix à la consommation (secteur santé) de 2006 à 2010 (EuroStat).

Tableau 62 : Coût des événements CCV en phases aiguë et chronique.

Événements CCV	Phase aiguë EURO	Phase chronique EURO
AVC non fatal	5366.56	6506
IDM non fatal	5114.71	Maladie coronarienne 3894
IDM récidivant non fatal	5255.95	
Angor non fatal	3640.52	
Insuffisance cardiaque non fatale	4607.29	4406
AVC fatal	6253.57	-
IDM fatal	6007.05	-
IDM récidivant fatal	5901.39	-
Angor fatal	7332.34	-
Insuffisance cardiaque fatale	5446.85	-
MC fatale (IDM/angor)	6241.68	-

Le coût associé à la prise en charge du diabète de type 2 a été estimé à partir de différentes hypothèses. Le coût de suivi médical (consultations généraliste et spécialiste) est supposé compris dans le coût de suivi de l'HTA. Les autres coûts de suivi sont issus des données assurance maladie publiées en 2009 concernant le diabète de type 2 sans insuline (246). Il s'agit de données de remboursement. Le taux de patients en ALD et remboursés à 100% étant de 84% dans l'échantillon total, on admet ces données de remboursement moyen comme une approximation acceptable des montants remboursés et du reste à charge. Seuls les postes que l'on peut associer avec certitude au diabète sont pris en compte (les données disponibles sont des montants totaux remboursés aux patients diabétiques sans distinguer les montants liés au diabète). Le coût de suivi du diabète est estimé dans le modèle à 479 Euros par an (Tableau 63).

Tableau 63 : Remboursements moyens pour le diabète de type 2 sans insuline

Postes	Remboursement moyen
Antidiabétiques oraux	180 €
Biologie	143 €
Matériel d'autocontrôle	156 €
Total	479 €

Le coût de confirmation d'une HTA résistante est estimé à partir des dires d'experts. En effet, la prise en charge exploratoire d'une HTA résistante n'est pas standardisée, malgré les recommandations existantes dans ce domaine. Au final, un coût moyen de prise en charge de 1153 Euros a été compté dans le modèle pour le premier cycle passé dans l'état de Markov 'HTA résistante' (Tableau 64).

Tableau 64: Prise en charge exploratoire des patients pour lesquels une HTA résistante est suspectée

Prise en charge	Coût unitaire (Tous financeurs) Euros
Consultation cardiologie avec ECG	82.72
Automesure à domicile*	72.20
Hospitalisation 24h** (bilan étiologique, scanner abdominal, autres bilans hormonaux, étude du sommeil, autres examens)	997.79
COUT TOTAL	1152.71

Source: ameli.fr Estimation IMS HEOR

*automesure ou MAPA ⇔ application du tarif d'une consultation seule (sur la base d'un avis d'expert et des résultats d'une étude réalisée dans le cadre de la thèse de doctorat en médecine par Marie Blanchard, Décembre 2009, indiquant qu'en termes de tarification pour la MAPA, « 8 médecins sur 15 facturent le tarif d'une consultation seule »).

**GHM 05M20Z : Explorations et surveillance pour affections de l'appareil circulatoire, tarif obtenu en moyenne pondérée sur les secteurs publics (ENCC 2008) et privé (ENCC 2007 extrapolé à 2008 sur base de l'évolution des nombres de séjours et des tarifs dans le secteur public).

33 Résultats

33.1 Analyse du cas de base

Pour rappel, le cas de base simule l'histoire d'un homme de 65 ans avec une PAS initiale de 150 mmHg, une probabilité de 13% d'avoir un diabète à l'entrée du modèle et avec les caractéristiques moyennes de l'enquête Mona-Lisa en termes de tabagisme et d'hyperlipidémie.

Cet individu fictif est caractérisé par un risque cardiovasculaire à 10 ans faible à modéré (Tableau 53, page 142).

► Coût et efficacité d'un traitement antihypertenseur versus placebo

L'analyse réalisée sur 1000 simulations permet de mettre en évidence pour toutes les stratégies testées une efficacité moyenne significativement supérieure par rapport au bras placebo (Tableau 65). La différence moyenne maximale attendue avec le placebo est obtenue par la stratégie ICa/ICa+IEC ($\Delta E=0,364$ [0,362 ; 0,366]) soit un peu plus de 4 mois et une semaine d'espérance de vie. La différence moyenne minimale est obtenue par la stratégie BB/BB+IEC ($\Delta E=0,23$ [0,228 ; 0,233]) soit un peu plus de 2 mois et 3 semaines.

Sur 10 ans, le bras placebo est associé à 131 événements cérébro et cardiovasculaires (ECCV) et 54 décès cérébro et cardiovasculaires pour une cohorte de 1000 individus. La stratégie la plus efficace (ICa/ICa+IEC ou IEC/IEC+ICa) permet d'éviter 44 ECCV et 22 décès CCV (Tableau 65).

Seule une stratégie thérapeutique (BB/BB+ARAI) présente un coût total vie entière supérieur au placebo, ce qui signifie que pour toutes les autres stratégies le coût des traitements antihypertenseurs est compensé par une réduction des coûts associés aux événements cérébrovasculaires, cardiovasculaires ou rénaux (Tableau 65). La différence de coût entre la stratégie la moins coûteuse (IEC/IEC+DIU) et la stratégie la plus coûteuse (BB/BB+ARAI) est de 868 Euros vie entière.

Tableau 65 : Profil homme 65 ans 150 mmHg - Coût total moyen et durées de vie moyennes selon la stratégie de traitement (dans l'ordre croissant du coût total moyen)

Stratégie thérapeutique	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]	Nbre moyen d'ECCV*	Nbre moyen de décès CCV*
IEC - IEC+DIU	8725 [8281 ; 9214]	12,338 [12,004 ; 12,682]	98,79	34,54
DIU - DIU+IEC	8762 [8292 ; 9269]	12,341 [11,998 ; 12,686]	101,04	34,21
DIU - DIU+BB	8835 [8271 ; 9425]	12,308 [11,983 ; 12,670]	106,20	36,02
BB - BB+DIU	8960 [8387 ; 9562]	12,284 [11,962 ; 12,641]	107,22	37,49
DIU - DIU+ICa	9044 [8568 ; 9557]	12,349 [12,007 ; 12,687]	102,59	33,42
ICa - ICa+DIU	9078 [8624 ; 9568]	12,345 [12,018 ; 12,696]	101,50	33,60
DIU - DIU+ARAI	9093 [8287 ; 9791]	12,344 [12,006 ; 12,708]	103,03	33,79
ARAI - ARAI+DIU	9117 [8259 ; 9811]	12,344 [11,995 ; 12,709]	101,07	33,91
IEC - IEC+ICa	9181 [8768 ; 9617]	12,380 [12,034 ; 12,729]	86,89	32,16
IEC - IEC+BB	9216 [8693 ; 9762]	12,272 [11,950 ; 12,625]	101,20	38,80
ICa - ICa+IEC	9255 [8839 ; 9721]	12,384 [12,056 ; 12,739]	87,20	31,78
BB - BB+IEC	9387 [8811 ; 9942]	12,250 [11,919 ; 12,591]	104,425	40,00
ARAI - ARAI+ICa	9388 [8558 ; 10 090]	12,331 [11,985 ; 12,702]	98,80	34,71
ICa - ICa+BB	9419 [8909 ; 9 981]	12,281 [11,949 ; 12,616]	104,257	37,63
ICa - ICa+ARAI	9 422 [8 678 ; 10 090]	12,324 [11,970 ; 12,669]	102,98	35,00
ARAI - ARAI+BB	9 461 [8 583 ; 10193]	12,283 [11,929 ; 12,646]	102,93	37,80
BB - BB+ICa	9 507 [8 978 ; 10060]	12,262 [11,931 ; 12,597]	105,90	38,84
PBO	9560 [9 024 ; 10 087]	12,020 [11,721 ; 12,331]	131,36	53,72
BB - BB+ARAI	9 593 [8 652 ; 10 361]	12,254 [11,921 ; 12,626]	106,29	39,50

* Le nombre d'événements cérébro et cardiovasculaire (ECCV) et le nombre de décès CCV sont calculés sur une cohorte de 1000 individus et sur une période de 10 années (durée de simulation du modèle).

Lecture : chez les hommes de 65 ans avec une PAS initiale de 150 mmHg, la stratégie instaurant le traitement par un IEC avec une bithérapie (IEC+DIUth) en seconde ligne est caractérisée par une espérance de vie moyenne de 12,34 années et un coût total moyen de 8 725€. En comparaison, la stratégie « placebo » est caractérisée par une espérance de vie moyenne de 12,02 années et un coût total moyen de 9 560 €.

► Évaluation de l'efficacité des stratégies thérapeutiques en instauration de traitement

Le tableau ci-dessus présente les coûts et les effets de santé vie entière associés à chaque stratégie de traitement (Tableau 65).

- L'analyse des coûts montrent que les stratégies associant IEC et DIUth (que l'on choisisse l'une ou l'autre en monothérapie en instauration)⁷⁹ sont les stratégies les moins coûteuses.
- L'analyse des effets de santé montrent que les stratégies associant IEC et ICa sont les plus efficaces en termes de mois de vie gagnés.

La méthode standard d'évaluation de l'efficacité, qui repose sur le critère de dominance économique, conduirait à rejeter toutes les autres stratégies dans la mesure où elles sont à la fois plus chères et moins efficaces que les stratégies associant ICa et IEC, à supposer qu'on ne tienne pas compte de l'incertitude.

Or, il est d'autant plus nécessaire de prendre en compte l'incertitude sur le coût et sur le résultat de santé que les différentiels entre les stratégies sont faibles. L'approche de la maximisation du bénéfice net a été privilégiée car elle est plus adaptée à l'évaluation de multiples options sous incertitude.

⁷⁹ Dans la suite du texte, pour plus de lisibilité, l'expression « stratégies associant une classe et une autre » devra s'entendre avec la précision « que l'on choisisse l'une ou l'autre en monothérapie en instauration ».

Cette approche transposée dans le champ probabiliste permet de calculer pour chaque stratégie, l'espérance de bénéfice net en fonction d'un seuil d'acceptabilité variable, lequel peut s'interpréter comme le consentement à payer de la collectivité pour une année de vie gagnée. L'incertitude est estimée par le calcul pour chaque stratégie de la probabilité d'être effectivement celle qui maximise le bénéfice net. Les figures qui présentent les résultats de l'analyse sous forme de graphique sont intégralement reproduites dans le document technique disponible sur le site de la HAS (www.has.sante.fr).

Les résultats de l'analyse en bénéfice net confirment les observations précédentes tout en les précisant.

Quel que soit le seuil d'acceptabilité retenu dans une fourchette de 0€ à 100 000 € par année de vie gagnée, plusieurs stratégies testées ne permettent jamais de maximiser le bénéfice net moyen, que ce soit en espérance ou en probabilité, ce qui permet d'avancer trois premières conclusions :

- le placebo n'est jamais une stratégie efficiente ;
- aucune des 8 stratégies incluant un BB, que soit en première ou seconde ligne, n'est efficiente chez les patients avec une HTA non compliquée ;
- les stratégies associant un ICa à un DIU (ICa/ICa+DIU ou DIU/DIU+ICa), ou un ICa à un ARAII (ICa/ICa+ARAII ou ARAII/ARAII+ICa) ne sont jamais efficientes.

Sélectionner la stratégie à laquelle est associé le bénéfice net moyen maximal permet de maximiser le gain santé sous contrainte budgétaire. Les 2 stratégies associant un IEC et un DIUth maximisent le bénéfice net moyen pour $\lambda \leq 10\,000$ €/AVG (Tableau 66). À partir de ce seuil de 10 000 €/AVG, les 2 stratégies associant un IEC et un ICa maximisent le bénéfice net moyen.

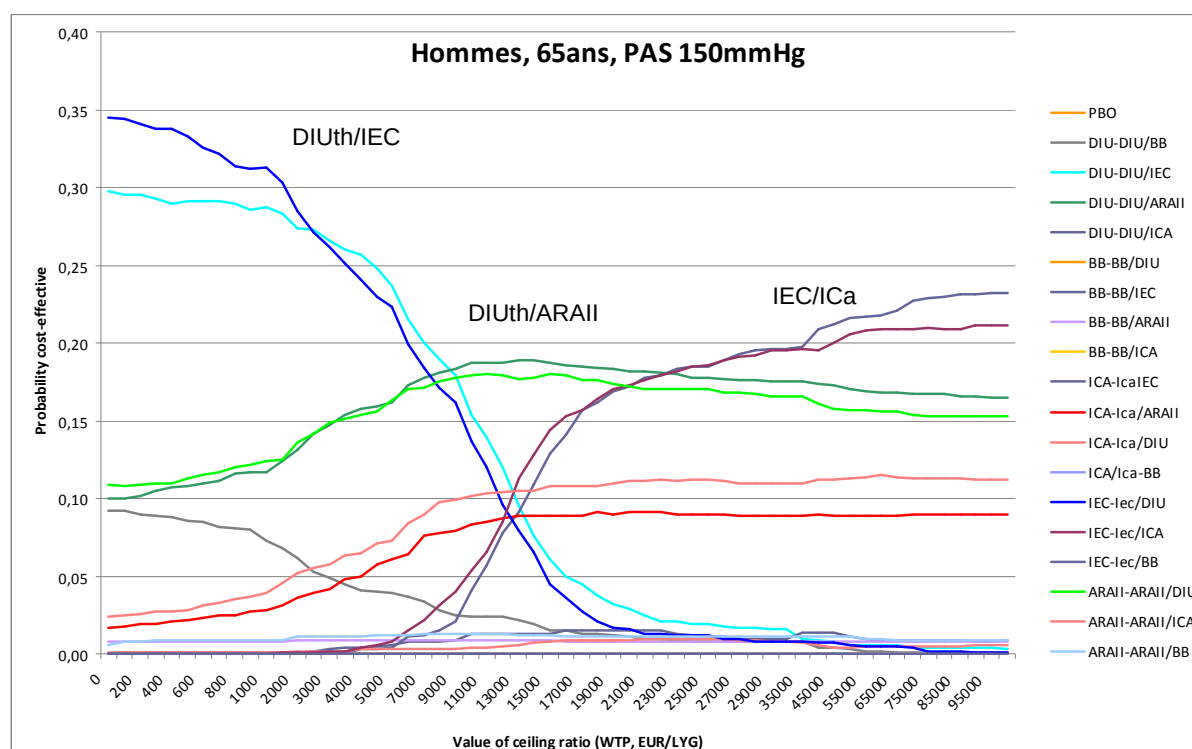
Tableau 66 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	114 658 €	238 041 €	608 191 €	1 225 369 €
DIUth – DIUth + IEC	114 651 €	238 064 €	608 574 €	1 225 107 €
IEC – IEC+ICa	114 623 €	238 427 €	609 839 €	1 228 858 €
ICa – ICa+IEC	114 582 €	238 419 €	609 930 €	1 229 116 €

Lecture : pour un $\lambda = 10\,000$ €/AVG, la différence maximale moyenne sur 1000 simulations entre le bénéfice du traitement (exprimé en équivalent monétaire) et le coût de prise en charge est égale à 114 658 €. Elle correspond à la stratégie IEC – IEC+DIUth.

Une fois les stratégies maximisant le bénéfice net moyen identifiées, la présentation des courbes d'acceptabilité associées à chaque stratégie permet de caractériser l'incertitude en estimant le nombre de fois sur les 1000 simulations où chaque stratégie maximise effectivement le bénéfice net (Figure 8).

Figure 8 : courbes d'acceptabilité dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)



On observe sur ce graphique qu'il existe une zone, définie pour $10\,000 \leq \lambda \leq 22\,000$ €/AVG, où les stratégies maximisant le bénéfice net en espérance (IEC/ICa) ne sont pas celles qui maximisent le bénéfice net en probabilité (DIUth/ARAI). Par ailleurs, on observe également que les stratégies efficaces (maximisant le bénéfice net espéré) maximisent le bénéfice net pour une proportion assez faible des simulations. Ceci s'explique par : d'une part, le nombre important de stratégies étudiées ; d'autre part, la faible différence de coût total et d'efficacité observée entre les différentes stratégies. De ce fait, lorsque l'on calcule le bénéfice net moyen perdu en raison du choix de la stratégie maximisant le bénéfice net espéré à la place de la stratégie maximisant effectivement le bénéfice net pour chaque simulation, les montants sont extrêmement faibles comparativement à la valeur du bénéfice net moyen (Tableau 67).

Tableau 67 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

	$\lambda = 10\,000$ €/AVG	$\lambda = 20\,000$ €/AVG	$\lambda = 50\,000$ €/AVG	$\lambda = 100\,000$ €/AVG
Bénéfice net espéré	114 658 €	238 427 €	609 930 €	1 229 116 €
Bénéfice net perdu en moyenne	765 €	1 164 €	2 325 €	4 269 €

Lecture : pour un $\lambda = 10\,000$ €/AVG, le bénéfice net espéré maximal est estimé à 114 658 €. Le bénéfice net moyen perdu en raison du choix de la stratégie maximisant le bénéfice net espéré dans les simulations où elle n'est pas optimale est estimé à 765 €.

Pour chacune des six stratégies maximisant le bénéfice net en espérance ou en probabilité, le modèle a permis d'estimer les conséquences en termes d'ECCV évités et de décès CCV évités sur les 10 années modélisées (Tableau 68).

Tableau 68 : Nombres d'événements et de décès cérébro et cardiovasculaires évités sur 10 ans pour 1000 simulations

	Événements cérébro et cardiovasculaires évités	Décès cérébro et cardiovasculaires évités
IEC – IEC + DIUth	32	19
DIUth – DIUth + IEC	30	19,5
DIUth – DIUth+ ARAII	28	20
ARAI – ARAII + DIUth	30	20
IEC – IEC+ICa	44,5	22
ICa – ICa+IEC	44	22

33.2 Analyse sur les autres profils de patients

Plusieurs profils ont été étudiés afin d'observer l'impact du sexe, de l'âge et du niveau de pression artérielle sur l'analyse de l'efficacité.

33.2.1 Résultats pour une femme de 65 ans avec une PAS initiale de 150 mmHg

Les femmes ont un risque cardiovasculaire plus faible que les hommes. En conséquence, le nombre d'événements cérébro et cardiovasculaires évités par le traitement antihypertenseur est moins important que chez les hommes. Ceci explique que la stratégie « placebo » est moins coûteuse que les stratégies d'instauration d'un traitement et que le gain maximal d'espérance de vie associé au traitement est faible (de l'ordre de 2,8 mois, cf. Tableau 69).

Tableau 69 : Profil femme, 65 ans, 150 mmHg

Stratégie thérapeutique	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]
PBO	7 092 [6 770 ; 7 433]	14,405 [13,939 ; 14,873]
IEC – IEC+DIUth	7 214 [6 925 ; 7 545]	14,603 [14,119 ; 15,094]
DIUth – DIUth+IEC	7 291 [6 983 ; 7 636]	14,601 [14,114 ; 15,087]
DIUth – DIUth+BB	7 333 [7 000 ; 7 690]	14,573 [14,101 ; 15,075]
BB – BB+DIUth	7 373 [7 043 ; 7 734]	14,560 [14,088 ; 15,060]
IEC – IEC+BB	7 533 [7 212 ; 7 865]	14,565 [14,087 ; 15,064]
ARAI – ARAII+DIUth	7 578 [7 092 ; 7 975]	14,608 [14,134 ; 15,113]
ICa – ICa+DIUth	7 597 [7 310 ; 7 923]	14,601 [14,123 ; 15,096]
DIUth – DIUth+ARAI	7 601 [7 158 ; 8 034]	14,603 [14,124 ; 15,106]
DIUth – DIUth+ICa	7 609 [7 299 ; 7 960]	14,601 [14,116 ; 15,084]
BB – BB+IEC	7 659 [7 309 ; 8 027]	14,549 [14,064 ; 15,032]
IEC – IEC+ICa	7 747 [7 472 ; 8 039]	14,632 [14,142 ; 15,128]
ICa – ICa+BB	7 750 [7 429 ; 8 093]	14,563 [14,083 ; 15,047]
ARAI – ARAII+BB	7 752 [7 252 ; 8 188]	14,572 [14,083 ; 15,073]
ARAI – ARAII+ICa	7 762 [7 332 ; 8 131]	14,603 [14,116 ; 15,103]
ICa – ICa+ARAI	7 788 [7 361 ; 8 187]	14,597 [14,112 ; 15,082]
BB – BB+ICa	7 804 [7 471 ; 8 155]	14,551 [14,072 ; 15,035]
ICa – ICa+IEC	7 825 [7 563 ; 8 124]	14,633 [14,158 ; 15,135]
BB – BB+ARAI	7 835 [7 329 ; 8 287]	14,552 [14,070 ; 15,044]

Contrairement au profil masculin, le placebo apparaît comme pouvant maximiser le bénéfice net espéré, mais uniquement jusqu'au seuil très faible et non acceptable de 700€/AVG. Ce résultat est cohérent avec la différence homme/femme en termes de risque cérébro-cardiovasculaire. Les 2 stratégies associant un IEC et un DIUth maximisent le bénéfice net moyen pour $700 \leq \lambda < 19\,000$ €/AVG (Tableau 70). À partir de ce seuil de 19 000 €/AVG, les 2 stratégies associant un IEC et un ICa maximisent le bénéfice net moyen.

Tableau 70 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	138 818 €	284 850 €	722 946 €	1 453 105 €
DIUth – DIUth + IEC	138 719 €	284 729 €	722 760 €	1 452 810 €
IEC – IEC+ICa	138 577 €	284 902 €	723 875 €	1 455 497 €
ICa – ICa+IEC	138 507 €	284 838 €	723 833 €	1 455 490 €

Lecture : pour un $\lambda = 10\,000$ €/AVG, la différence maximale moyenne sur 1000 simulations entre le bénéfice du traitement (exprimé en équivalent monétaire) et le coût de prise en charge est égale à 138 818 €. Elle correspond à la stratégie IEC – IEC+DIUth.

Les stratégies de traitement actif⁸⁰ maximisant le bénéfice net sont les mêmes que pour les hommes, mais les valeurs du λ pour lesquels elles sont collectivement acceptables sont plus élevées. Ainsi, les stratégies associant un IEC à un DIUth maximisent le bénéfice net espéré jusqu'au seuil de 10 000 €/AVG pour les hommes et 19 000 €/AVG pour les femmes.

Le bénéfice net perdu en moyenne par le choix de la stratégie maximisant le bénéfice net espéré est inférieur à celui du profil masculin (Tableau 71).

Tableau 71 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

	$\lambda = 10\,000$ €/AVG	$\lambda = 20\,000$ €/AVG	$\lambda = 50\,000$ €/AVG	$\lambda = 100\,000$ €/AVG
Bénéfice net espéré	138 818 €	284 902 €	723 875 €	1 455 497 €
Bénéfice net perdu en moyenne	339 €	744 €	1 470 €	2 723 €

33.2.2 Augmentation de la PAS chez un homme de 65 ans

Trois profils de PAS initiale ont été testés chez un homme de 65 ans : 150mmHg, 160mmHg et 180 mmHg.

On observe que l'augmentation de la pression artérielle initiale est un facteur d'augmentation des coûts totaux de prise en charge et de réduction de l'espérance de vie (les tableaux de valeurs moyennes sont reproduits en annexe G, page 230). Le gain d'espérance de vie entre le placebo et le traitement le plus efficace augmente. Il passe d'un gain de 4 mois et une semaine pour une PAS de 150mmHg, à un gain de 5,2 mois et 6,2 mois pour une PAS respectivement de 160mmHg et 180mmHg.

La stratégie « placebo » avec une PAS initiale importante (180mmHg) est à la fois la stratégie la plus chère et la moins efficace.

⁸⁰ La stratégie placebo est efficiente si on considère un seuil très bas du λ . Accepter l'absence de traitement actif de l'hypertension signifierait que la valeur de 700 € par année de vie supplémentaire est un coût trop élevé à supporter pour la collectivité.

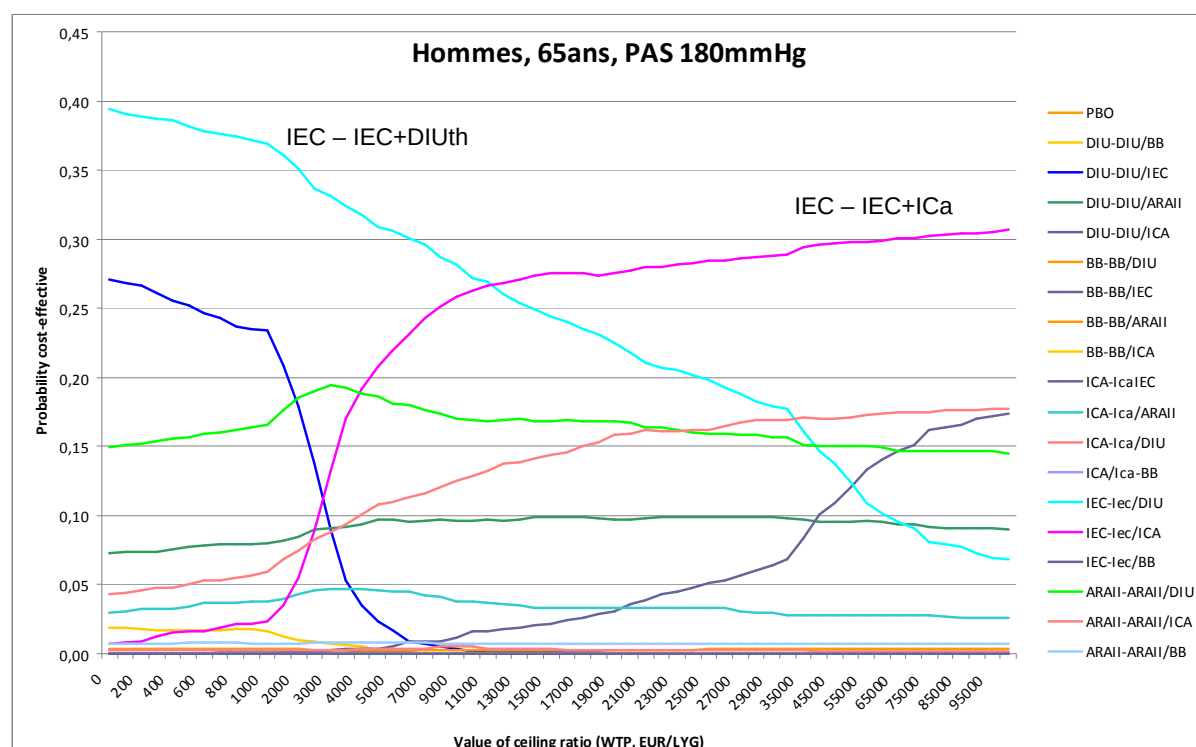
En termes d'efficacité, plusieurs conséquences de l'augmentation de la PAS initiale peuvent être observées de l'analyse des bénéfices nets moyens (Tableau 72) et des courbes d'acceptabilité (Figure 9). Premièrement, lorsque la PAS augmente, les stratégies instaurant le traitement par un DIUth ne permettent pas de maximiser le bénéfice net que ce soit en espérance ou en probabilité. Les DIUth deviennent un traitement de seconde ligne en bithérapie avec un IEC dès une PAS de 160mmHg. Deuxièmement, l'instauration du traitement avec un IEC (en association avec un DIUth ou un ICa selon le seuil lambda choisi) permet de maximiser le bénéfice net en espérance comme en probabilité. Troisièmement, les ARAI ne permettent plus de maximiser le bénéfice net en probabilité, que ce soit en première ou en seconde ligne (Figure 9).

Tableau 72 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen en fonction de la PAS initiale

PAS=150 mmHg*	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	138 818 €	284 850 €	722 946 €	1 453 105 €
DIUth – DIUth + IEC	138 719 €	284 729 €	722 760 €	1 452 810 €
IEC – IEC+ICa	138 577 €	284 902 €	723 875 €	1 455 497 €
ICa – ICa+IEC	138 507 €	284 838 €	723 833 €	1 455 490 €
PAS=160 mmHg*	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	113 908 €	237 155 €	606 899 €	1 223 139 €
DIUth – DIUth + IEC	113 760 €	236 897 €	606 308 €	1 221 993 €
IEC – IEC+ICa	113 880 €	237 501 €	608 365 €	1 226 471 €
ICa – ICa+IEC	113 873 €	237 471 €	608 267 €	1 226 260 €
PAS=180 mmHg*	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	111 716 €	233 639 €	599 407 €	1 209 020 €
DIUth – DIUth + IEC	111 527 €	233 316 €	598 685 €	1 207 632 €
IEC – IEC+ICa	111 644 €	233 599 €	723 875 €	1 209 239 €
ICa – ICa+IEC	111 660 €	233 613 €	723 833 €	1 209 237 €

* La valeur cible pour une PAS initiale de 150mmHg ou 160mmHg est 140 mmHg avec une marge d'acceptabilité de 10%. La valeur cible pour une PAS initiale de 180mmHg est de 150 mmHg.

Figure 9 : courbes d'acceptabilité en cas de forte PAS initiale (hommes, 65 ans, PAS=180 mmHg)



33.2.3 Impact de l'âge sur l'efficacité des stratégies thérapeutiques

Trois profils d'âge ont été testés avec une pression artérielle initiale similaire de 150 mmHg : homme de 55 ans, homme de 65 ans et homme de 74 ans. Compte tenu des limites des équations de risque utilisées dans le modèle, les résultats n'ont pas pu être dupliqués chez le patient très âgé (plus de 80 ans).

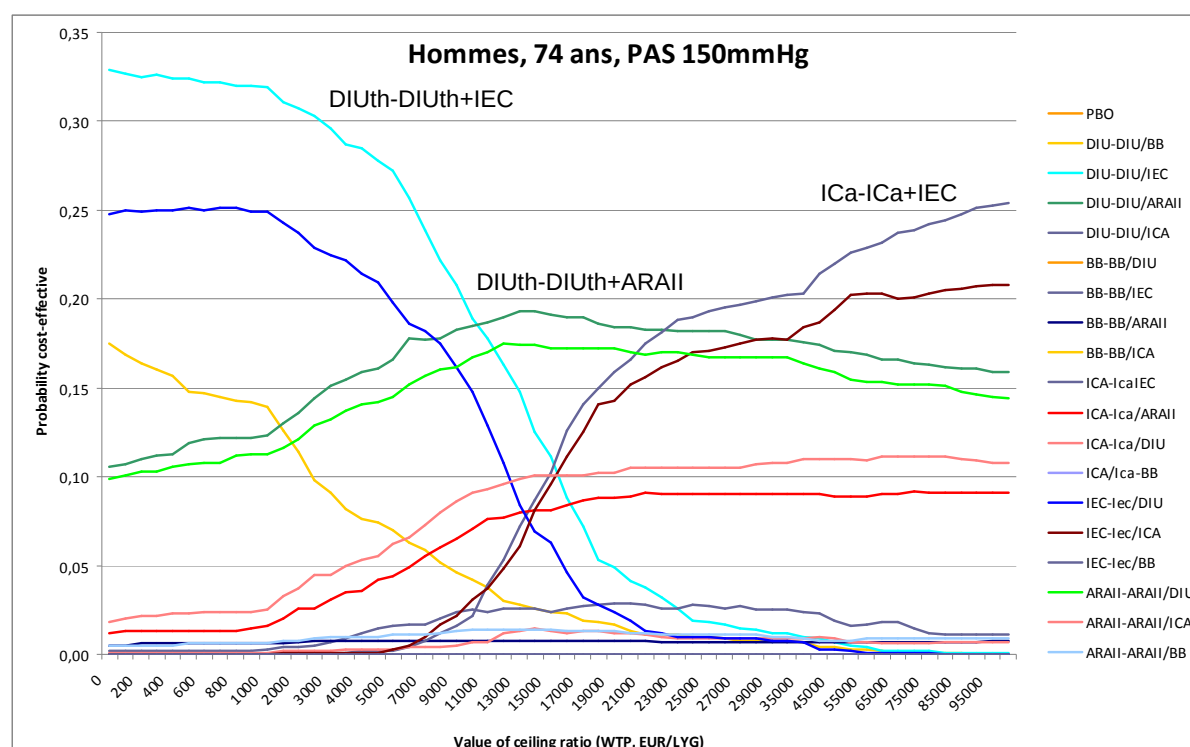
Les différences de caractéristiques par classe d'âge en termes de taux de cholestérol, de proportion de fumeurs et de diabète, ont été prises en compte.

Entre 55 ans et 65 ans, les stratégies maximisant en probabilité le bénéfice net ainsi que les valeurs seuils de lambda pour le choix de la stratégie à privilégier ne sont pas modifiées (Tableau 73). Sur l'âge de 74 ans, on retrouve l'effet bénéfique des DIUth identifié dans l'analyse du critère d'efficacité puisque le bénéfice net moyen de la stratégie DIUth – DIUth+IEC est toujours supérieur au bénéfice net de la stratégie IEC – IEC+DIUth ; et qu'elle maximise le bénéfice net espéré jusqu'au seuil de $\lambda \leq 13\,000$ €/AVG (contre 10 000 €/AVG pour une cohorte d'hommes de 65 ans). L'analyse des courbes d'acceptabilité montre également sur une cohorte d'hommes de 74 ans que les stratégies d'instauration avec un DIUth (en association avec un IEC ou un ARAII en seconde ligne) ont une probabilité plus importante de maximiser le bénéfice net que les stratégies instaurant le traitement avec un IEC ou un ARAII en association avec un DIUth en seconde ligne (Figure 10).

Tableau 73 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen en fonction de l'âge (55 ans, 65 ans, 74 ans)

55 ans	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	145 527 €	300 449 €	765 217 €	1 539 829 €
DIUth – DIUth + IEC	145 487 €	300 437 €	765 287 €	1 540 037 €
IEC – IEC+ICa	145 486 €	300 826 €	766 844 €	1 543 542 €
ICa – ICa+IEC	145 440 €	300 810 €	766 921 €	1 543 773 €
65 ans	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	138 818 €	284 850 €	722 946 €	1 453 105 €
DIUth – DIUth + IEC	138 719 €	284 729 €	722 760 €	1 452 810 €
IEC – IEC+ICa	138 577 €	284 902 €	723 875 €	1 455 497 €
ICa – ICa+IEC	138 507 €	284 838 €	723 833 €	1 455 490 €
74 ans	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	82 504 €	172 593 €	442 861 €	893 307 €
DIUth – DIUth + IEC	82 528 €	172 648 €	443 007 €	893 606 €
IEC – IEC+ICa	82 424 €	172 863 €	443 307 €	896 375 €
ICa – ICa+IEC	82 397 €	172 877 €	444 180 €	896 721 €

Figure 10 : courbes d'acceptabilité pour un âge avancé (hommes, 74 ans, PAS=150 mmHg)



33.3 Analyses de sensibilité

Toutes les analyses de sensibilité ont été réalisées sur le profil homme de 65 ans avec une PAS initiale de 150mmHg.

► Impact des hypothèses de persistance et de changement de traitement en fonction du contrôle de la PAS

Les modèles disponibles dans la littérature reposent sur deux hypothèses méthodologiques fondamentalement différentes de celles retenues dans le modèle présenté ici : d'une part, ils sont structurés sur une seule ligne de traitement « monothérapie » ; d'autre part, ils n'intègrent pas le comportement de non persistance.

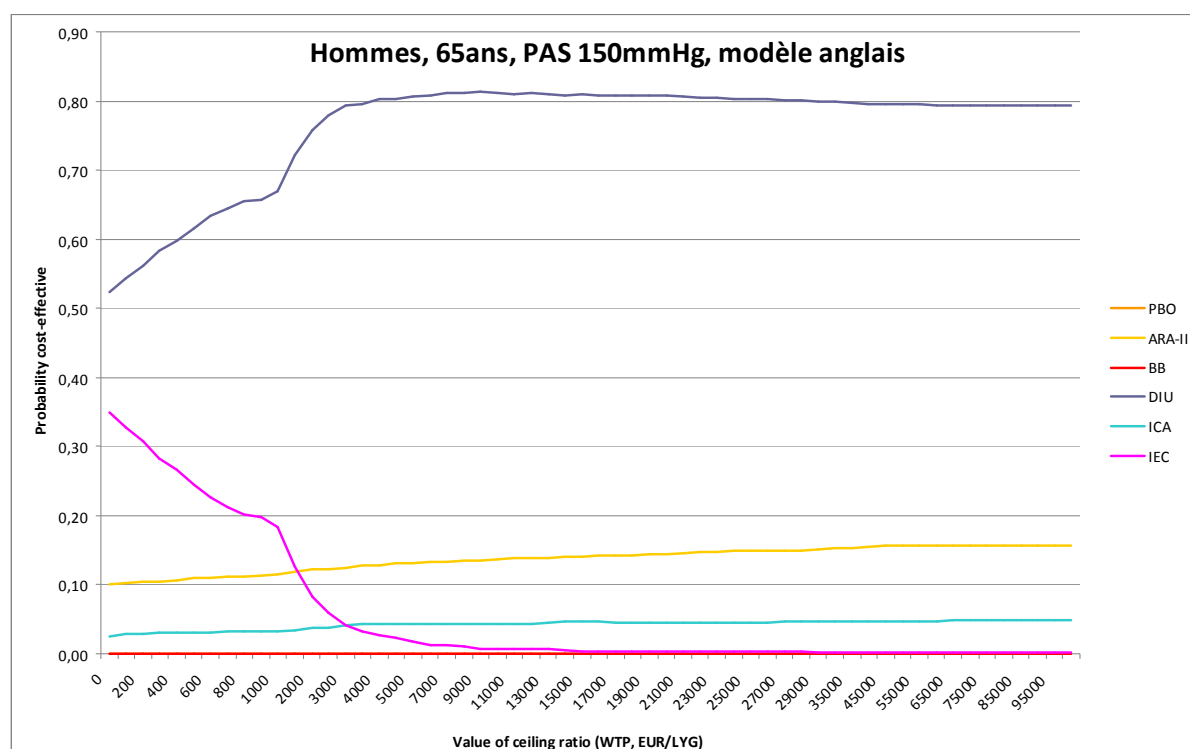
Lorsque l'on simule le parcours d'un homme de 65 ans avec une PAS initiale de 150 mmHg en neutralisant la possibilité de passer à une ligne de traitement supérieure (le patient reste sous monothérapie sur les 10 années modélisées) et le risque de non persistance, les résultats du modèle sont franchement modifiés.

Dans ce scénario, seule la stratégie d'instauration du traitement par un DIUth est efficace : elle est la stratégie la moins chère et la plus efficace (Tableau 74). La probabilité qu'elle maximise le bénéfice net est supérieure à 80% dès le seuil de 2 000 € par année de vie gagnée (Figure 11).

Tableau 74 : Analyse de sensibilité – Coûts et efficacité du traitement AHT lorsque le patient reste en monothérapie et lorsqu'il est supposé persistant

Stratégie thérapeutique	Coût total moyen [IC95% de la moyenne]	Années de vie moyennes [IC95% de la moyenne]
DIUth	8 694 [8 296 ; 9 138]	12,289 [11,966 ; 12,621]
IEC	8 710 [8 302 ; 9 149]	12,249 [11,925 ; 12,582]
ICa	8 858 [8 435 ; 9 280]	12,264 [11,937 ; 12,602]
ARAI	8 952 [8 350 ; 9 518]	12,257 [11,933 ; 12,591]
BB	9 197 [8 732 ; 9 658]	12,194 [11,873 ; 12,524]
PBO	9 560 [9 024 ; 10 087]	12,020 [11,721 ; 12,331]

Figure 11 : courbes d'acceptabilité en monothérapie et persistance parfaite



Une seconde analyse de sensibilité a été réalisée spécifiquement sur la persistance. En neutralisant uniquement ce paramètre (tous les patients sont supposés parfaitement persistants), la stratégie DIUth-DIUth+IEC maximise le bénéfice net espéré jusqu'à un seuil de 17 000 €/AVG contre 10 000 €/AVG dans le modèle qui tient compte de la persistance. Les stratégies instaurant le traitement avec un DIUth maximisent le bénéfice net en probabilité en association avec un IEC ou un ARAII en seconde ligne jusqu'au seuil de 35 000 €/AVG alors que ce seuil n'est que de 22 000 €/AVG dans le cas de base.

► Impact de l'hypothèse d'incidence du diabète

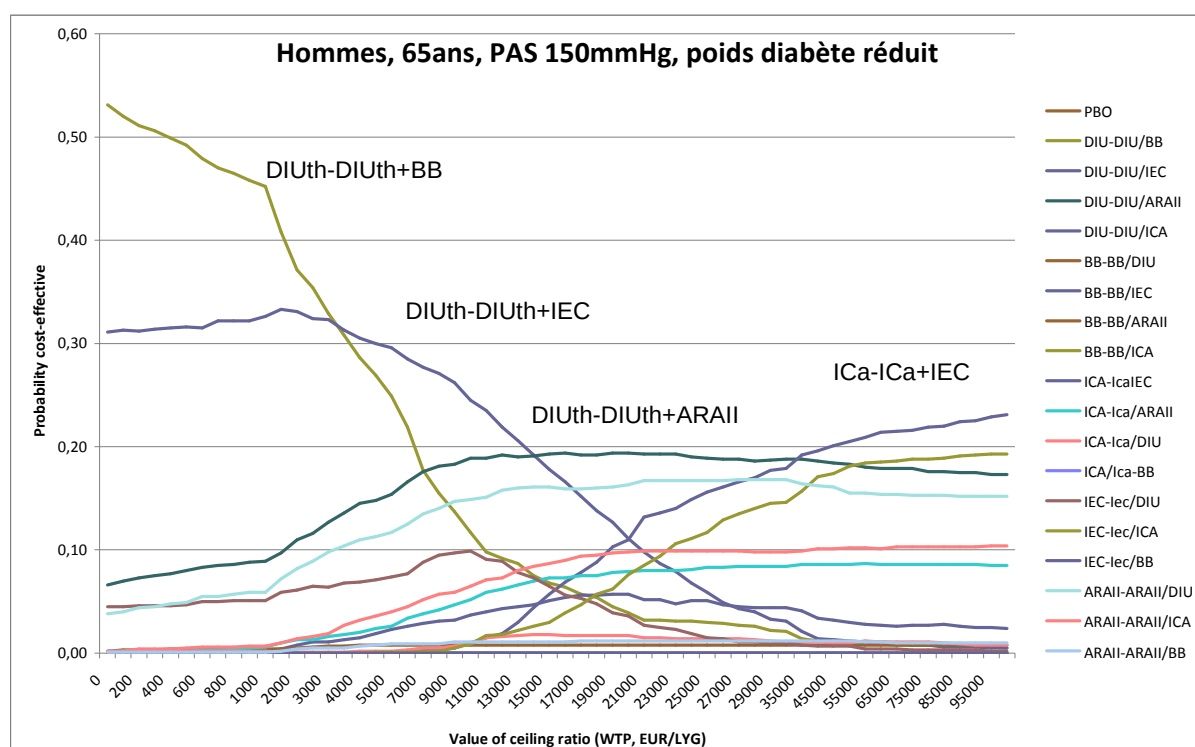
Dans le modèle, les individus sont susceptibles de développer un diabète et ce risque est pris en compte.

Selon l'étude de Gress, le risque annuel de développer un diabète type 2 avec hypertension utilisé est 2.91% (242). Ce taux, appliqué dans le cas de base, est 10 fois supérieur au chiffre d'incidence estimé en population générale, de l'ordre de 0.3% (247). L'analyse de sensibilité intègre le taux en population générale. Dans le cas de base, le sur-risque de diabète en fonction des classes thérapeutiques reste constant sur la durée de modélisation. L'analyse de sensibilité intègre un sur-risque uniquement la première année de traitement.

Comme attendu, la prise en compte du diabète pénalise les stratégies associant un DIUth avec une autre classe, en raison du sur-risque de diabète suggéré par les études cliniques (cf. paragraphe 17.1, page 78).

En effet, lorsque l'impact du diabète est minimisé, les stratégies d'instauration avec un DIUth maximisent le bénéfice net espéré jusqu'à un seuil de 18 000 €/AVG contre 10 000 €/AVG dans le cas de base. On observe également que ces stratégies maximisent le bénéfice net en probabilité jusqu'au seuil de 35 000 €/AVG alors que ce seuil n'est que de 22 000 €/AVG dans le cas de base (Figure 12).

Figure 12 : courbes d'acceptabilité en réduisant l'influence du diabète



► Impact de l'hypothèse sur le risque cardiovasculaire à l'entrée du modèle

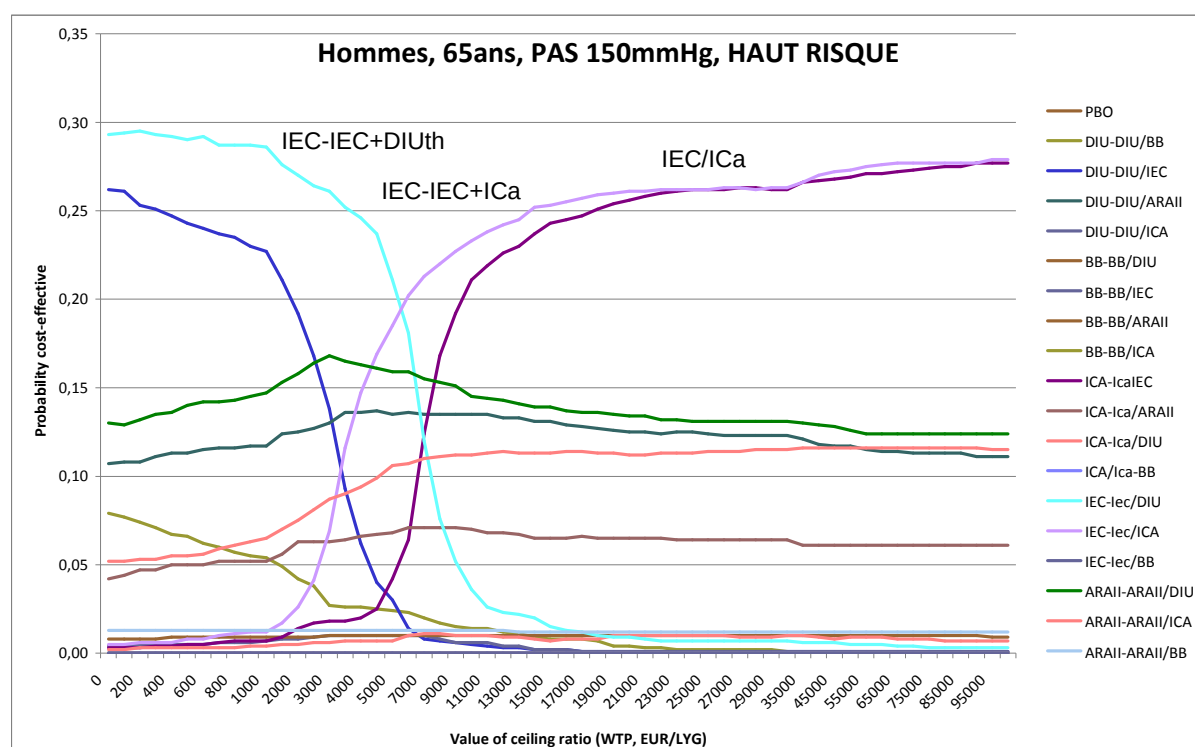
Le cas de base, défini à partir des données de l'enquête Mona-Lisa, décrit un patient avec un risque cardiovasculaire à 10 ans, faible à modéré.

Le modèle a permis de simuler le devenir d'un patient avec un risque cérébro et cardiovasculaire élevé : un homme de 65 ans avec une PAS de 150mmHg, fumeur et atteint de diabète (le seuil de PAS à atteindre est donc fixé à 130 mmHg), avec des niveaux de HDL-c et de cholestérol total respectivement de 65 mg/mL et 300 mg/mL⁸¹. Le risque d'événement cérébro-cardiovasculaire de ce patient à 10 ans est de 23.4% pour les événements coronariens, de 13.4% pour les AVC et de 5.2% pour l'insuffisance cardiaque.

L'analyse sur un niveau de risque cardiovasculaire élevé est en faveur d'une instauration de traitement avec un IEC en première ligne associé à un ICa en seconde ligne. Cette stratégie maximise le bénéfice net en espérance et en probabilité dès le seuil de 5 000 €/AVG (Figure 13).

⁸¹ Un profil avec des niveaux de HDL et de cholestérol total respectivement de 55mg/ml et 250 mg/ml a également été testé avec les mêmes résultats.

Figure 13 : courbes d'acceptabilité sur une cohorte à haut-risque cérébro-cardiovasculaire



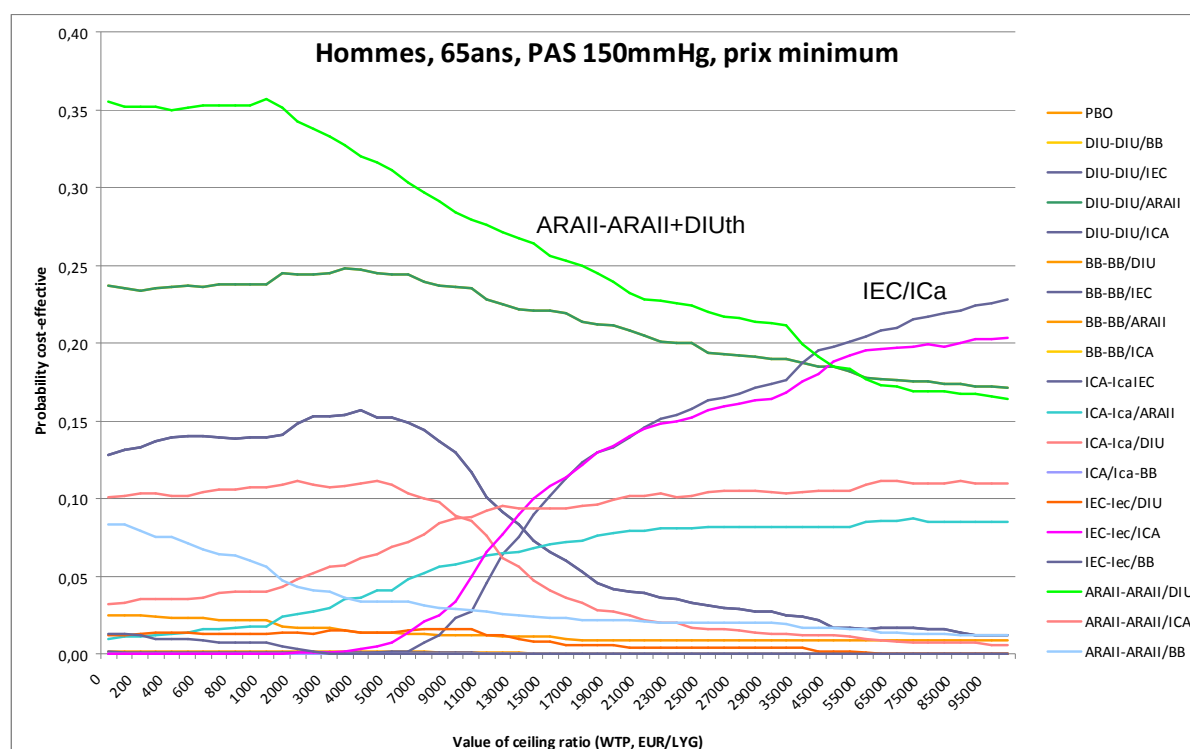
► Impact des prix journaliers

Le modèle associe à chaque classe thérapeutique un prix moyen pondéré sur les parts de marché. Les résultats observés sont donc à interpréter compte tenu des prix unitaires de chaque molécule et des habitudes de prescription des praticiens en 2012.

L'analyse de sensibilité proposée étudie l'impact d'une réduction des écarts de prix entre les classes, en adoptant pour chacune le prix minimal pondéré de la classe. Dans le cas de base, la fourchette de prix est entre 22 cts (DIUth) et 41 cts (ARAI). Dans l'analyse de sensibilité, elle se situe entre 7 cts (DIUth) et 13 cts (ICa).

Si on se place dans une situation où les écarts de prix sont réduits par rapport à la situation constatée en 2012, l'instauration du traitement par un ARAI avec un DIUth en seconde ligne maximise le bénéfice net moyen jusqu'au seuil de 13 000 €/AVG. Cette même stratégie maximise le bénéfice net en probabilité jusqu'au seuil de 40 000 €/AVG (Figure 14).

Figure 14 : courbes d'acceptabilité avec un écart réduit des prix



33.4 Analyses exploratoires

33.4.1 Introduction des bithérapies en première ligne

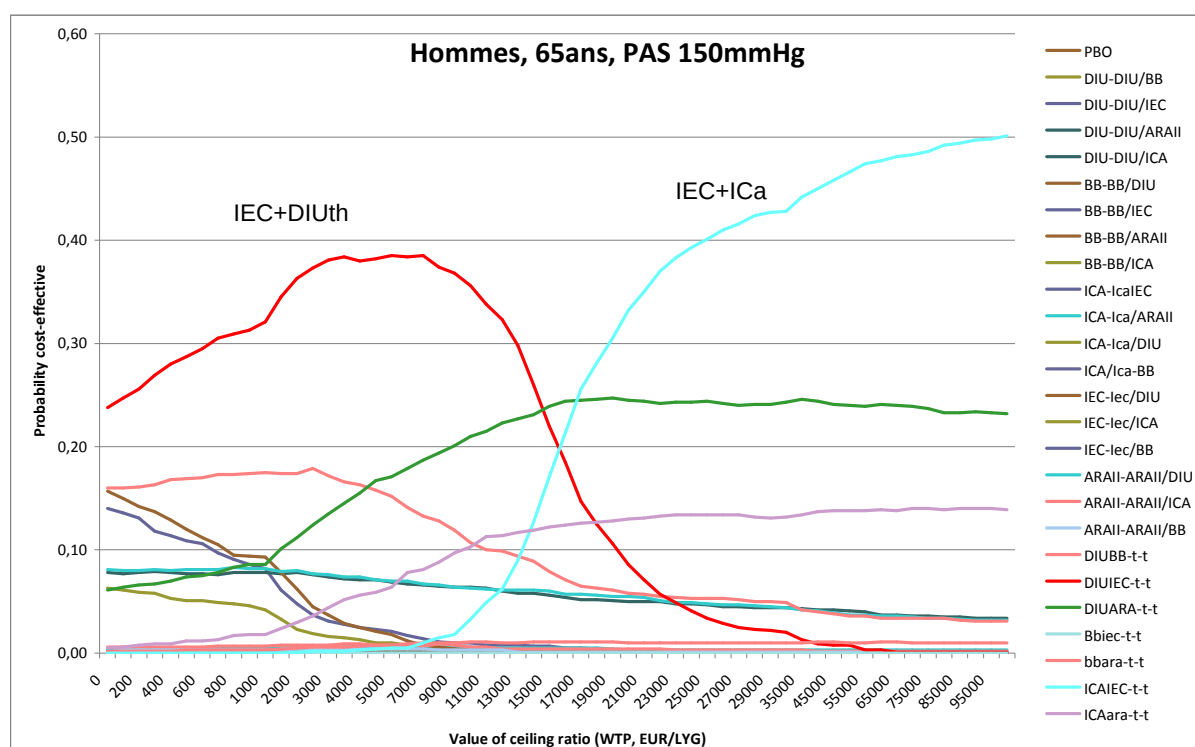
Une analyse exploratoire a été réalisée afin de tester l'introduction des bithérapies dès la première ligne. Cette analyse ne peut être retenue comme conclusive en raison de l'absence de données sur l'efficacité des bithérapies en première ligne. L'efficacité en morbidité des bithérapies alimentant le modèle repose sur une hypothèse : les RR ont été estimés par la multiplication des RR de chacune des classes utilisées en monothérapie (34).

Sous réserve d'une efficacité multiplicative des associations de traitement, l'analyse montre que les bithérapies peuvent avoir un intérêt en termes d'efficacité, en raison d'une efficacité plus importante (un gain maximal de 5,4 mois est observé versus placebo contre 4,4 mois pour la monothérapie la plus efficace) et d'un coût total relativement peu important par rapport au coût total des monothérapies. Par exemple, l'instauration de traitement avec la bithérapie (ICa+IEC) a un coût total de 9 163€, alors que les stratégies d'instauration avec un IEC ou un ICa avec une association ICa+IEC en seconde ligne ont un coût total respectivement de 9 181 € et 9 255 €.

Toutes les stratégies qui maximisent en probabilité le bénéfice net sont des bithérapies (Figure 15).

Cette analyse exploratoire inciterait à la réalisation d'essais cliniques sur les bithérapies en première intention.

Figure 15 : courbes d'acceptabilité avec introduction des bithérapies en première ligne



33.4.2 Calcul des coûts totaux et des coûts de traitement sur la première année de traitement selon la stratégie

Une analyse des coûts de traitement et des coûts totaux sur la première année de traitement a été réalisée pour chacune des 6 stratégies maximisant en probabilité le bénéfice net (Tableau 75).

L'analyse est réalisée sur le profil homme, 65 ans avec une PAS initiale de 150mmHg.

Sur la base des prix moyen par classe et des habitudes de prescriptions intraclasses en 2012, les coûts totaux de prise en charge des patients initiant un traitement antihypertenseur pour les 12 premiers mois sont compris entre 439€ (stratégie DIUth – IEC+DIUth) et 523€ (stratégie IEC – IEC+ICa).

Les coûts de traitement représentent entre 22% (99€ pour la stratégie DIUth – IEC+DIUth) et 35% (183€ pour la stratégie IEC – IEC+ICa) des coûts totaux.

L'un des éléments qui permet d'expliquer le coût des stratégies associant une IEC à un ICa est le prix journalier des bithérapies fixes de ces deux molécules qui s'élève en moyenne à 84 cts, alors que les prix journaliers moyens des autres bithérapies fixes sont compris entre 24 cts (BB+DIUth) et 66 cts (BB+ARAI).

Tableau 75 : Analyse exploratoire : Coûts moyens sur les 12 premiers mois de traitement (coûts totaux ; coûts de traitement AHT)

	Coût total	Coût de traitement
DIUth - DIUth+IEC	439€	99€
IEC - IEC+DIUth	450€	110€
DIUth - DIUth+ARAI	475€	135€
ARAI – ARAI+DIUth	508€	169€
IEC - IEC+ICA	521€	183€
ICA - ICA+IEC	523€	182€

34 Discussion et limites

34.1 Synthèse et discussion des résultats

La spécificité, et la richesse, de ce modèle par rapport aux modèles publiés dans la littérature est d'avoir pris en compte plusieurs paramètres qui sont autant de contraintes de la réalité : le profil du patient, sa persistance au traitement, le contrôle de la PA, etc. Il permet ainsi une estimation des conséquences économiques et cliniques à long terme de la décision d'instaurer un traitement par monothérapie chez un patient hypertendu sans complication, en replaçant cette décision dans une stratégie thérapeutique.

► La prise en charge de l'hypertension est une stratégie efficiente.

Le modèle réalisé confirme que l'instauration d'un traitement est une stratégie efficiente sur les profils testés (âge compris entre 55 à 74 ans avec une PAS initiale comprise entre 150 et 180 mmHg). Pour une cohorte d'hommes de 65 ans avec une PAS initiale de 150 mmHg, le traitement AHT permet d'allonger l'espérance de vie moyenne dans une fourchette comprise entre 2,8 mois et 4,2 mois. L'espérance de vie moyenne d'une cohorte de femmes âgées de 65 ans est augmentée dans une fourchette comprise entre 1,8 mois et 2,8 mois.

► Analyse du cas de base : Quatre classes ont une place dans la stratégie thérapeutique en instauration de traitement

Le cas de base est un homme de 65 ans avec une PAS de 150 mmHg.

Les résultats du modèle confirment les recommandations récentes sur la non pertinence de l'instauration d'un traitement avec un bêtabloquant pour une hypertension non compliquée. Le modèle suggère par ailleurs qu'en l'absence d'une complication cardiovasculaire, les bêtabloquants ne sont pas efficaces en seconde ligne.

Trois des classes étudiées (ICa, IEC, DIUth) entrent en instauration de traitement dans une des stratégies qui maximisent le bénéfice net espéré sur une cohorte de 1000 individus :

- DIUth / DIUth+IEC ou IEC / IEC+DIUth pour $\lambda \leq 10\,000$ €/AVG ;
- IEC / IEC+ICa ou ICa / ICa+IEC pour $\lambda > 10\,000$ €/AVG.

Les stratégies associant une DIUth et un IEC sont les moins chères, mais elles sont aussi les moins efficaces parmi les stratégies identifiées comme efficaces. Par rapport aux stratégies associant un IEC et un ICa (les plus chères et les plus efficaces), elles ont un coût total moyen vie entière inférieur de 475 Euros et une espérance de vie moyenne inférieure de 2 semaines. Sur 10 ans et 1000 individus, cela représente 13 événements cérébro-cardiovasculaires et 3 décès cérébro-cardiovasculaires.

Les coûts de traitements sur la première année sont compris entre 99 Euros (DIUth / DIUth+IEC) et 183 Euros (IEC / IEC+ICa).

En raison du faible écart moyen d'efficacité et de coût entre les stratégies et de la valorisation incertaine de certains des paramètres du modèle, il existe une incertitude non négligeable quant à ces résultats. En effet, le choix de la stratégie maximisant le bénéfice net moyen sur l'ensemble de la cohorte ne correspond que dans une faible proportion des cas à la stratégie maximisant le bénéfice net pour chaque simulation. En particulier, les stratégies maximisant le bénéfice net en probabilité pour un lambda compris entre 10 000 €/AVG et 22 000 €/AVG sont les stratégies associant un DIUth et un ARAII, alors que les stratégies maximisant en espérance le bénéfice net sont les stratégies associant un IEC et un ICa.

En raison du niveau non négligeable d'incertitude, il n'est pas possible d'exclure les stratégies associant un ARAII et un DIUth de la définition des stratégies efficaces.

S'il existe une incertitude sur les résultats du modèle, son impact en termes de bénéfice net perdu⁸² reste minime. Le bénéfice net moyen perdu représente moins de 0,07% du bénéfice net moyen associé au choix systématique de la stratégie maximant le bénéfice en espérance.

► Analyse de l'efficacité selon le sexe, l'âge et le niveau de PAS initial

En raison d'un risque de base cérébro-cardiovasculaire plus faible, les femmes retirent un bénéfice moins important de la mise sous traitement. L'instauration du traitement reste cependant efficace. Les stratégies associant un IEC à un DIUth maximisent le bénéfice net espéré jusqu'au seuil de 19 000 €/AVG pour les femmes (contre 10 000 €/AVG pour les hommes). Les stratégies associant un IEC et un ICa sont efficaces à partir de ce seuil.

Les résultats obtenus sur une cohorte de patients plus jeunes (hommes de 55 ans, PAS=150 mmHg) ne se distinguent pas de ceux obtenus pour le cas de base (hommes de 65 ans, PAS=150 mmHg). En revanche, pour une cohorte de patients plus âgés (hommes de 74 ans, PAS=150 mmHg), on retrouve l'effet bénéfique des DIUth, identifié dans l'analyse des données d'efficacité. Jusqu'au seuil de 13 000 €/AVG, la stratégie maximisant le bénéfice net moyen prévoit l'instauration du traitement avec un DIUth associé à un IEC en seconde ligne. A partir de ce seuil, la stratégie ICa en première ligne et IEC en seconde ligne maximise le bénéfice net moyen, sans qu'il soit possible d'exclure la stratégie DIUth-DIUth+ARAII pour un lambda compris entre 13 000 €/AVG et 22 000 €/AVG.

Lorsque la PAS initiale augmente, à sexe et âge identiques, le gain d'espérance de vie associé au traitement versus placebo augmente. On observe que la probabilité que l'instauration du traitement avec un IEC soit efficace croît lorsque la pression initiale augmente. Le traitement de seconde ligne est ensuite un DIUth ou un ICa. Les ARAII ne sont plus efficaces, que ce soit en première ou en seconde ligne.

⁸² Bénéfice net perdu lorsque l'on choisit systématiquement la stratégie maximisant le bénéfice net moyen sur l'ensemble de la cohorte à la place de la stratégie maximisant le bénéfice net pour chacune des simulations prises individuellement.

► Analyse de sensibilité du modèle aux hypothèses formulées

Comme dans tout travail de modélisation, le modèle proposé repose sur des hypothèses, dont certaines influencent les résultats. La modification de certaines hypothèses permet d'expliquer les résultats.

La principale innovation de ce modèle par rapport aux modèles existants et publiés dans la littérature est d'avoir pris en compte la non-persistance au traitement et le passage à une seconde ligne de traitement en cas de non contrôle de la pression artérielle. En neutralisant ces deux contraintes de la pratique réelle, on observe que le traitement par DIUth est la seule option efficiente quelle que soit la valeur de λ . La non-persistance au traitement, en particulier, est un facteur de non efficacité de l'instauration du traitement par un DIUth.

La prise en compte du diabète dans le modèle pénalise les stratégies instaurant le traitement avec un DIUth. Le diabète a des conséquences majeures sur les résultats du modèle, tant sur l'espérance de vie puisqu'il augmente le risque d'ECCV et qu'il génère des pathologies rénales, que sur les coûts (coûts du suivi du diabète et coûts des événements supplémentaires qui lui sont associés). En minimisant l'impact du diabète dans le modèle, la valeur du seuil d'acceptabilité de l'instauration du traitement par un DIUth est augmentée.

Le niveau de risque cérébro-cardiovasculaire à l'entrée du modèle influence les conclusions dans le même sens que l'augmentation de la PAS initiale. Le modèle simule des patients ayant un faible à modéré. Lorsque le risque à l'entrée du modèle est plus important (tabagisme, diabète, taux de cholestérol élevés), à âge et PAS initiale inchangés par rapport au cas de base, l'instauration de traitement avec un IEC en première ligne associé à un ICa en seconde ligne à partir d'un λ égal à 5 000 €/AVG.

L'écart de prix journalier des monothérapies, estimé à partir des prix unitaires et des habitudes de prescription en 2012, pénalise les stratégies instaurant le traitement avec un ARAII. En réduisant l'écart de prix entre une monothérapie avec DIUth et une monothérapie avec ARAII (6 cts au lieu de 19 cts), l'instauration du traitement par un ARAII devient efficiente en ce qu'elle maximise le bénéfice net jusqu'au seuil de 13 000 €/AVG.

► Les résultats du modèle sont cohérents avec les connaissances cliniques et économiques actuelles

Les résultats du modèle économique sont cohérents d'une part avec les dernières recommandations du NICE (24) d'autre part avec les principales conclusions de l'évaluation de l'efficacité et de la persistance.

La plupart des recommandations qui prennent en compte le critère économique dans leur argumentaire concluent que les DIUth sont la classe à privilégier en instauration de traitement dans l'hypertension non compliquée. Ces recommandations font suite aux premières études économiques réalisées sur l'hypertension et qui mettaient en évidence l'efficacité des DIUth en instauration de traitement (15,17). L'actualisation réalisée récemment par le NCCC sur le modèle anglais confirme l'efficacité des DIUth, mais également des ICa en première ligne (24). En 2011, le NICE recommande de privilégier une instauration avec un ICa en raison de l'intérêt de la bithérapie IEC+ICa en seconde ligne.

Le modèle français discuté ici confirme l'efficacité de l'association séquentielle d'un IEC et d'un ICa dans la stratégie thérapeutique, à partir de seuils d'acceptabilité compris entre 10 000 €/AVG et 20 000 €/AVG selon le profil de la cohorte étudiée. La probabilité que cette association séquentielle soit efficiente est maximale pour des niveaux de PAS modérés à sévères et pour des patients à risque cérébro-cardiovasculaire élevé. L'association d'un IEC et d'un ICa en seconde ligne, avec l'une ou l'autre de ces deux classes en première ligne, permet d'obtenir l'efficacité la plus forte.

Les DIUth sont la classe la moins chère, mais plusieurs éléments limitent leur efficacité à un contexte où le seuil d'acceptabilité serait contraint. Deux explications ont été identifiées par l'analyse de sensibilité. Premièrement, l'analyse de sensibilité en scénario montre très clairement que si on neutralise le comportement de non-persistance dans un modèle en monothérapie (comme c'est le cas des modèles anglais et canadien), l'instauration du traitement avec un DIUth est la stratégie qui maximise le bénéfice net dans 80% des simulations. Deuxièmement, la prise en compte d'un sur-risque d'incidence du diabète avec des conséquences à la fois cliniques et économiques, est un facteur de non efficacité des DIUth à partir d'un certain seuil d'acceptabilité. Un résultat important est cependant l'efficacité de l'instauration du traitement avec un DIUth lorsque le modèle est réalisé sur un profil d'âge supérieur (74 ans). Ce résultat est cohérent avec l'effet bénéfique des DIUth sur les événements cérébro-cardiovasculaires non mortels et sur la prévention de l'insuffisance cardiaque.

Le modèle anglais n'intègre pas les ARAII comme une possibilité en première ligne ; les ARAII sont analysés comme une alternative aux IEC dans 20% des cas (intolérance aux IEC). Dans notre analyse, la possibilité d'instaurer le traitement avec un ARAII est prise en compte. Les ARAII, en association séquentielle avec un DIUth, ne peuvent être exclus des stratégies efficaces dans le cas de base, bien qu'ils ne permettent pas de maximiser le bénéfice net moyen sur la cohorte (hommes de 65 ans, PAS=150mmHg, niveau de risque cérébro-cardiovasculaire faible à modéré). En effet, si on tient compte de l'incertitude, l'association séquentielle ARAII/DIUth permet de maximiser en probabilité le bénéfice net pour un seuil compris entre 10 000 €/AVG et 22 000 €/AVG. Ce résultat est robuste lorsque l'analyse est réalisée sur une cohorte de femmes, ou en faisant varier l'âge. En revanche, les stratégies comportant un ARAII ne sont plus efficaces lorsque l'on augmente la pression artérielle ou le niveau de risque cérébro-cardiovasculaire à l'entrée du modèle. Ces conclusions sont sensibles au prix journalier moyens par classes : réduire l'écart de prix entre les DIUth et les ARAII permet de rendre la stratégie d'instauration de traitement avec un ARAII efficace jusqu'au seuil de 13 000 €/AVG dans le cas de base.

► **La décision dépend du degré d'incertitude entourant les résultats et de la valeur collectivement consentie pour améliorer l'efficacité d'un traitement**

L'évaluation clinique des classes d'antihypertenseurs a mis en évidence une efficacité similaire des différentes classes en termes de mortalité toutes causes ou mortalité cérébro-cardiovasculaire (hors sous-population spécifique). Par ailleurs, les différences de coût « vie entière » sont également relativement faibles. Ces différences peu importantes, associées à l'incertitude existant sur la valeur de certains paramètres du modèle, génèrent un risque de première espèce important (conclure à tort en faveur d'une classe) si on ne prend pas en compte l'incertitude. L'analyse en bénéfice net a été choisie car elle est particulièrement adaptée à l'analyse de l'incertitude avec un nombre important de stratégies à comparer. Une limite importante des modèles anglais et canadien est l'absence d'une analyse probabilistique qui aurait permis de conclure sur le degré de certitude entourant leurs conclusions.

Les courbes d'acceptabilité générées par le modèle mettent en évidence un degré non négligeable d'incertitude. Cependant, la conséquence de cette incertitude est à relativiser puisque le bénéfice net moyen perdu associé à une certaine proportion de mauvaises décisions sur une cohorte (on choisit à tort la stratégie maximisant le bénéfice net moyen) est extrêmement faible relativement à la valeur du bénéfice net moyen.

Un élément de discussion important lorsque l'on utilise cette technique est sa référence explicite à un seuil d'acceptabilité. Le choix de privilégier une stratégie nécessiterait de faire un arbitrage, et de définir un seuil d'acceptabilité λ admissible par la collectivité. A ce jour, la France ne dispose pas d'un tel seuil.

34.2 Limites

Les données sources sont issues de travaux de bonne qualité, mais ne sont pas sans limite.

Plusieurs limites ont déjà été évoquées dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des classes. Premièrement, les populations incluses dans les essais et méta-analyses ne correspondent pas strictement à la population simulée dans le modèle (hypertension non compliquée en instauration de traitement). Dans la plupart des études, les patients étaient sous traitement à l'inclusion. Les études, en particulier les plus récentes, ont été réalisées chez des patients à haut risque cardiovasculaire, le plus souvent avec comorbidités associées. Deuxièmement, les effets mesurés ne sont pas exclusivement attribuables à la monothérapie testée en première ligne (co-médications à effet antihypertenseur ; protocoles prévoyant un passage en seconde ligne de traitement en cas de non réponse). Ces différents éléments introduisent un biais dans l'efficacité attribuée à la monothérapie, également observé dans l'efficacité des bithérapies. Il n'est pas possible à ce jour de mesurer la variabilité de ce biais entre les classes étudiées.

L'évaluation de l'effet des bithérapies ou des trithérapies sur la baisse de PAS et sur la réduction du risque d'événements cardiovasculaires est, à ce jour, encore parcellaire. Dans le modèle, cet effet a été estimé par hypothèse, en multipliant les risques des classes utilisées dans l'association. Bien que cette hypothèse semble confirmée par les quelques études sur les associations disponibles, il n'en reste pas moins qu'il ne s'agit que d'une approximation qui repose sur un faible niveau de preuve. En conséquence, les analyses réalisées sur les bithérapies en instauration de traitement ne peuvent être interprétées qu'à titre exploratoire.

Le manque de certaines données limite la généralisabilité du modèle à l'ensemble des adultes hypertendus. Le manque de données concernant l'effet des traitements chez les patients les plus jeunes et chez les patients d'origine africaine ou caribéenne, a déjà été évoqué comme une limite des connaissances sur l'efficacité de la prise en charge de l'hypertension. Le modèle ne s'applique pas aux patients de moins de 55 ans et aux patients d'origine africaine ou caribéenne.

Les données de persistance sont observées sur 12 mois et sont ensuite extrapolées vie entière. Cette hypothèse de constance du taux de persistance après 12 mois est cohérente avec la littérature.

Les coûts de suivi des patients selon le type d'événement survenu ne sont pas idéalement représentés par le coût d'un patient en ALD correspondant à l'événement, étant donné l'hétérogénéité des patients au sein d'une même ALD et le cumul possible de plusieurs ALD.

Une autre limite tient au type de modèle choisi. Le modèle de Markov étant un modèle sans mémoire, il ne permet pas de prendre en compte un antécédent de diabète ou de maladie rénale une fois le patient en prévention secondaire. L'antécédent cardiovasculaire est toutefois un facteur de risque beaucoup plus important que le diabète ; cette approximation est jugée acceptable.

35 Ce qu'il faut retenir

- La prise en charge de l'hypertension non compliquée est une stratégie efficiente dans les profils étudiés (55 ans à 74 ans ; PAS initiale de 150 mmHg à 180 mmHg).
- En l'absence de complications cardiovasculaires, les stratégies basées sur un bêtabloquant en première ou seconde ligne ne sont pas efficientes.
- Considérant le critère d'efficience, trois des classes étudiées (ICa, IEC, DIUth) entrent en instauration de traitement dans une des stratégies qui maximisent le bénéfice net moyen, quel que soit le profil étudié :
 - DIUth / DIUth+IEC ou IEC / IEC+DIUth ;
 - IEC / IEC+ICa ou ICa / ICa+IEC.
- Considérant l'incertitude inhérente au modèle, les 2 stratégies associant un ARAII à un DIUth permettent, dans certaines situations, de maximiser la proportion de patients avec un bénéfice net optimal, bien qu'elles ne maximisent jamais le bénéfice net moyen sur l'ensemble de la cohorte. Ces situations correspondent à certaines valeurs de λ , variables selon les profils. Pour les profils testés à risque cérébro et cardiovasculaires sévère ou à niveau élevé de PAS initiale (PAS comprise entre 160 mmHg et 180 mmHg), ces 2 stratégies ne sont pas efficientes, y compris lorsque l'on tient compte de l'incertitude.
- Sur la vie entière, les différences observées entre les stratégies testées en termes d'espérance de vie et de coût total (coût de traitement et coût de prise en charge des événements cardiovasculaires) sont relativement faibles.
- L'identification de la stratégie à privilégier sur le critère d'efficience dépend de nombreux facteurs, dont en premier lieu la valeur d'un seuil λ acceptable par la collectivité (coût supplémentaire auquel la collectivité consent pour améliorer l'efficacité de la prise en charge). Les autres facteurs identifiés sont : l'augmentation de la PAS, le niveau de risque cérébro-cardiovasculaire avant traitement, la persistance au traitement, l'âge.
- Sous réserve que leur efficacité et leur tolérance soient confirmées en instauration de traitement, les bithérapies peuvent être une stratégie efficiente dans certaines situations. Ce résultat ne peut être interprété qu'à titre exploratoire ; des études sont nécessaires pour le valider sur le plan clinique et économique et pour identifier les sous-populations pour lesquelles l'instauration d'un traitement en bithérapie serait légitime.

Conclusion du groupe de travail

Au cours de cette évaluation, un groupe d'experts multidisciplinaire a été réuni à quatre reprises. Ces experts ont participé à l'analyse de la validité scientifique des données présentées dans l'argumentaire. Les conclusions ci-dessous ont été rédigées par le groupe de travail et présentées à la CEESP, à titre consultatif, lors de son instruction du dossier.

Ces conclusions n'engagent pas la Haute Autorité de Santé.

Le présent travail étudie l'instauration d'un traitement chez un patient avec une hypertension essentielle non compliquée, nouvellement diagnostiquée. Sont exclues de l'analyse les sous-populations relevant d'une approche thérapeutique spécifique (enfant, femme enceinte, patient avec une HTA secondaire ou résistante, patient dialysé ou transplanté rénal).

L'objectif est de comparer, sur cette population, l'efficacité, la tolérance, la persistance et l'efficience de l'instauration du traitement antihypertenseur par un médicament de l'une des cinq classes thérapeutiques ayant démontré leur efficacité en morbi-mortalité (DIUth, BB, ICa, IEC, ARAII)

Alors que les recommandations françaises publiées en 2005, en cours jusqu'en septembre 2011, proposent les 5 classes étudiées sans hiérarchisation en dehors de cas spécifiques, le groupe de travail observe que ces 5 classes ne sont pas prescrites avec la même fréquence chez des patients nouvellement diagnostiqués ; les ARAII étant la classe la plus fréquemment prescrite en instauration de traitement, surtout en prévention primaire, avec une évolution ces dernières années en faveur des IEC.

Le groupe de travail souligne la part non négligeable des instaurations de traitement par bithérapies antihypertensives, fixes le plus souvent, alors qu'elles ne font l'objet d'aucune recommandation et que cette indication ne figure pas dans leur AMM, à l'exception des associations fixes à faibles doses.

Le groupe de travail valide et adopte l'ensemble des « Points à retenir » présentés dans l'argumentaire à la suite de l'analyse des données publiées et des travaux réalisés dans le cadre de cette évaluation.

Le groupe de travail souhaite attirer l'attention sur les limites de cette évaluation multicritères :

- au sein de ces cinq classes, les principes actifs ne sont pas tous comparables en termes d'efficacité sur la morbi-mortalité, de tolérance et de coût de traitement ;
- il existe une variabilité des niveaux de preuve selon la classe étudiée ;
- la méthodologie utilisée dans les essais cliniques permet de rattacher les effets observés à une stratégie thérapeutique recourant à plusieurs classes, et non à la classe spécifique prescrite en instauration de traitement ;
- l'insuffisance des données de tolérance, notamment comparative, avec un biais de publication important, ne permet pas d'avoir une vision globale et robuste sur ce critère ;
- l'analyse des données d'observance et de persistance est difficile, avec une variabilité des résultats en fonction du profil cardiovasculaire des patients.

Sous réserve des limites ci-dessus, le groupe de travail adopte les conclusions suivantes.

- Dans l'hypertension artérielle légère à modérée non compliquée, l'évaluation globale réalisée sur la base de l'analyse des données d'efficacité, ainsi que des données de tolérance, de persistance et d'efficacité, ne permet pas de distinguer les DIUth, les ICa, les IEC et les ARAII en instauration de traitement. Les bêtabloquants présentent une performance moindre en termes de prévention cérébro-vasculaire, de tolérance et de persistance.
- Le groupe de travail attire l'attention sur la faible persistance au traitement observée sur une population de patients adultes nouvellement traités par un antihypertenseur, particulièrement en prévention primaire. Le risque d'arrêter tout traitement antihypertenseur varie chez les patients en prévention primaire selon la classe prescrite lors de l'instauration du traitement : les ARAII sont caractérisés par la persistance et l'observance les plus élevées, la différence est cependant faible avec les IEC ; les DIUth et les BB présentent la persistance la moins bonne.
- Concernant le critère d'efficacité, le groupe de travail retient les points suivants.
 - Il est efficace de traiter l'hypertension en prévention primaire.
 - Le coût des traitements est inférieur au coût de la prise en charge des complications.
 - Les stratégies intégrant un BB en première ou seconde ligne ne sont pas efficaces en prévention primaire.
 - Eu égard à l'incertitude dans le modèle, le groupe de travail ne souhaite pas distinguer les 4 autres classes en instauration de traitement (IEC, ICa, DIUth et ARAII).
 - Si le traitement n'a pas été instauré avec un inhibiteur du SRA, l'adjonction d'un IEC ou d'un ARAII en seconde ligne est efficace.
- L'instauration du traitement par une bithérapie est fréquemment proposée en pratique clinique. Le groupe de travail estime que ceci peut se justifier chez certains patients, en particulier à haut risque cardiovasculaire et/ou à haut niveau manométrique, mais l'efficacité sur des critères de morbi-mortalité devra être confirmée par des essais thérapeutiques.

Le groupe de travail suggère que la partie VI « traitement pharmacologique » des recommandations 2005 soit actualisée sur la base des principales conclusions de cette évaluation médico-économique. Cette suggestion a été faite avant que soit prise la décision de suspendre les recommandations de 2005.

Le groupe de travail attire par ailleurs l'attention sur certains points qui n'étaient pas dans le périmètre de la présente évaluation et qui sont à considérer dans la prise en charge de l'hypertension essentielle :

- les classes à préconiser en instauration de traitement en fonction de l'âge du patient (sujets de moins de 55 ans ou très âgés) ;
- l'hypothèse d'un effet classe sur l'ensemble des classes, sauf données probantes contradictoires ;
- la définition des cibles tensionnelles, en particulier dans certaines sous-populations (âge, sexe, diabète) ;
- les stratégies après échec ou insuffisance d'effet d'une première monothérapie ;

- la place des bithérapies dans la stratégie thérapeutique, en particulier en première intention.

Enfin, le groupe de travail suggère des pistes de recherche future.

- Au-delà de l'observation des comportements de non-persistance, comment peut-on les expliquer pour les améliorer ?
- Quelle est l'efficacité et l'efficience des bithérapies fixes en instauration de traitement ?
- Existe-t-il des indications propres à chaque molécule, qui seraient justifiées par des effets pharmacologiques spécifiques au-delà des variations de pression artérielle ?

Avis du collège de la Haute Autorité de Santé

Vu la saisine du Ministère de la santé, qui a souhaité que la HAS «examine les stratégies thérapeutiques les plus efficaces...», et notamment, «les classes d'antihypertenseurs»,

Vu les analyses présentées dans l'argumentaire « L'évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs », dont le modèle économique qui documente directement l'efficacité des différentes classes en tenant compte de leur efficacité, de leur persistance, et du coût global de la prise en charge,

Vu la conclusion proposée par le groupe de travail et les commentaires du groupe de lecture,

Le Collège de la Haute Autorité de Santé adopte l'avis ci-dessous, sur proposition de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. Cet avis a pour objectif de documenter l'efficacité des classes d'antihypertenseurs du point de vue de la collectivité, à destination des pouvoirs publics, des professionnels de santé et des usagers.

S'appuyant sur une méthodologie d'évaluation des technologies de santé, et non celle d'une recommandation de bonne pratique clinique, cet avis tient compte des connaissances cliniques et économiques disponibles en juillet 2012.

Premièrement,

Considérant que les stratégies de traitement actif comparées dans le modèle ont une efficacité supérieure au bras placebo pour un coût total inférieur ;

Considérant que seul le bras placebo a été pris en compte comme comparateur dans l'analyse de l'efficacité ;

Considérant le gain moyen relativement faible en termes d'espérance de vie (entre 2,4 mois et 7,8 mois vie entière selon les profils étudiés) associé à la prise en charge médicamenteuse pour un différentiel de coûts faible (entre 743 € et 1 545 € vie entière selon les profils étudiés) ;

Le Collège conclut : d'une part, que le traitement médicamenteux de l'hypertension non compliquée est efficace comparativement à un placebo ; d'autre part, que la question de l'efficacité des traitements non médicamenteux est pertinente et devrait être évaluée.

Deuxièmement,

Considérant que les stratégies incluant un bêtabloquant en première ou seconde ligne ne permettent jamais de maximiser le bénéfice net, que ce soit en moyenne ou en probabilité ;

Le Collège conclut à la non efficacité des bêtabloquants en l'absence de complications cardiovasculaires.

Troisièmement,

Considérant, selon les standards méthodologiques actuels, la maximisation du bénéfice net moyen attendu par la collectivité comme critère d'évaluation de l'efficience ;

Considérant que les stratégies maximisant le bénéfice net moyen incluent les trois classes IEC, ICa et DIUth ,

Considérant que les stratégies incluant un ARAII ne permettent jamais de maximiser le bénéfice net moyen dans les conditions de prix et de prescription intra-classe valides en juillet 2012 ;

Considérant qu'il existe une incertitude, soulignée par le groupe de travail, qui conduit à ce qu'une stratégie incluant un ARAII maximise dans certains cas le bénéfice net en probabilité ;

Considérant que les conséquences de cette incertitude en termes de bénéfice net perdu, telles que documentées dans le modèle, sont marginales ;

Le Collège conclut, en accord avec le groupe de travail, que 4 classes ont une place dans la stratégie thérapeutique d'instauration de traitement dans l'hypertension non compliquée (DIUth, IEC, ICa, ARAII).

Pour autant, le Collège conclut, pour sa part, que ces classes ne sont pas équivalentes en termes d'efficience, définie comme le bénéfice net attendu par la collectivité du traitement de l'hypertension non compliquée.

En termes d'efficience, trois classes sont à considérer en priorité en instauration de traitement, car elles permettent d'optimiser collectivement le bénéfice net attendu du traitement de l'hypertension (DIUth, IEC, ICa).

Lorsque l'écart de bénéfice clinique attendu de la prescription d'un ARA II, en termes de tolérance et de persistance, est mis en regard de l'écart de prix constaté en juillet 2012, la prescription d'un ARAII en instauration de traitement ne peut être considérée comme équivalente aux 3 autres classes. Toute modification de prix des ARA II sera susceptible de modifier cette hiérarchisation.

Références bibliographiques

1. Haute autorité de santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle; Actualisation 2005. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HTA_2005_rap.pdf
2. World Health Organization. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009.
3. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. BEH 2011;22:249-55.
4. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Slanave B, Malon A, Castetbon K, *et al.* Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. BEH 2008;49-50:478-9.
5. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrieres J, Amouyel P, Ruidavets JB, *et al.* High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. J Hypertens 2011;29(1):43-50.
6. Inamo J, Atallah A, Ozier-Lafontaine N, Inamo J, Larabi L, de Gaudemaris R, *et al.* Existe-t-il des spécificités dans la prévalence et la prise en charge de l'hypertension artérielle aux Antilles-Guyane par rapport à la France métropolitaine ? BEH 2008;49-50:489-92.
7. Atallah A, Kelly-Irving M, Ruidavets JB, de Gaudemaris R, Inamo J, Lang T. Prévalence et prise en charge de l'hypertension artérielle en Guadeloupe, France. BEH 2008;49-50:486-9.
8. Merle S. Prévalence de l'hypertension artérielle en population générale à la Martinique. Rev Epidemiol Santé Publ 2009;57(1):17-23.
9. de Wailly JF, Benlali A, Degui C. Etude de la fréquence de l'hypertension artérielle parmi les salariés suivis par la médecine du travail en Métropole et à la Réunion. Arch Mal Prof Med Travail 1993;54(3):222-4.
10. Chamouillet H, Lecadiou M, Jean M, Saly JC, Begue A, Goulon S. Hypertension artérielle à la Réunion : prévalence et facteurs de risque associés 1991. Saint Denis: Conseil général de la Réunion; 1991.
11. Radi S, Lang T, Lauwers-Cances V, Chatellier G, Fauvel JP, Larabi L, *et al.* One-year hypertension incidence and its predictors in a working population: the IHPAF study. J Hum Hypertens 2004;18(7):487-94.
12. Chamontin B, Lang T, Vaïsse B. Où en est la prise en charge de l'HTA en France en 1999 ? Le journal faxé du cardiologue 2000;25 février.
13. Samson S, Ricordeau P, Pepin S, Tilly B, Weill A, Allemand H. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés : évolutions des traitements entre 2000 et 2006. Points de Repère 2007;10.

14. Tibi-Levy Y, de Pouvourville G., Westerloppe J, Bamberger M. The cost of treating high blood pressure in general practice in France. *Eur J Health Econ* 2008;9(3):229-36.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension : management of hypertension in adults in primary care. London: NHS; 2006.
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline n°97. Edinburgh: SIGN; 2007.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Tran K, Ho C, Noorani HZ, Cimon K, Hodgson A. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension : meta-analysis and economic evaluation. Technology report n° 95. Ottawa: CADTH; 2007.
http://www.cadth.ca/media/pdf/343_Thiazide-Diuretics-Hypertension_tr_e.pdf
18. British Columbia Medical Association. Hypertension - detection, diagnosis and management. Guidelines and protocols. Vancouver: BCMA; 2008.
19. Institute for Clinical systems improvement. Hypertension diagnosis and treatment. Health care guideline. Bloomington (MN): ICSI; 2010.
20. Institute for Quality and efficiency in Health Care. Different antihypertensive drugs as first-line therapy in patients with essential hypertension 2009.
<http://www.iqwig.de/download/A05-09_Abschlussbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf> [consulté en 12/2009].
21. Whitworth JA, World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
22. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Moderately elevated blood pressure. A systematic review. Stockholm: SBU; 2004.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults. London: NHS; 2011.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf>
25. Mancia G, Laurent S, Gabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
26. Canadian Hypertension Education Program. Les recommandations de 2008 du Programme d'éducation canadien sur l'hypertension pour la prise en charge de l'hypertension : 2e partie – le traitement. *Can J Cardiol* 2008;24(6):465-75.

27. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, *et al.* The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2010;26(5):249-58.
28. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, McKay DW, Hackam DG, *et al.* The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2012;28(3):270-87.
29. National Heart Foundation of Australia, National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee. Guide to management of hypertension 2008. Canberra: National Heart Foundation of Australia; 2008.
<http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/A%20Hypert%20Guidelines2008%20Guideline.pdf>
30. Swiss Society of Hypertension. Hypertension artérielle. Recommandations pour le médecins. Avis d'experts n'engageant pas la responsabilité légale de la SSH. Bern: SSH; 2009.
http://www.swisshypertension.ch/docs/qui_delines_2009_f_leaflet.pdf
31. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, *et al.* ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(20):2037-114.
32. American Heart Association, American Stroke Association Council on Stroke, Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37(6):1583-633.
33. Canadian Hypertension Education Program. Recommendations for hypertension treatment 2012.
<http://www.hypertension.ca/images/2012_CHEP_Treatment_EN_Apr30.ppt#258>
[consulté en 07/2012].
34. 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.
35. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 3(CD001841).
36. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.

37. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24(11):2131-41.
38. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234.
39. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2088-97.
40. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26(7):1282-9.
41. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, *et al.* Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27(6):1136-51.
42. Chen JM, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;Issue 1(CD007185).
43. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Lyle PA, Zhang Z, Edelman JM. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? *Blood Press* 2007;16(1):6-12.
44. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, *et al.* Beta-blockers for hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 1(CD002003).
45. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive Treatment and Development of Heart Failure in Hypertension: A Bayesian Network Meta-analysis of Studies in Patients With Hypertension and High Cardiovascular Risk. *Arch Intern Med* 2010;171(3845):94.
46. Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kucin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(13):1062-72.
47. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 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(7653):1121-3.
48. Al Khalaf MM, Thalib L, Doi SA. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9(1):29-43.

49. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, *et al.* Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369(9571):1431-9.
50. Jatos study group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31(12):2115-27.
51. 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). *Eur Heart J* 2009;30(10):1203-12.
52. TRANSCEND Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, *et al.* Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9644):1174-83.
53. Navigator Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, *et al.* Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16):1477-90.
54. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, *et al.* Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008;51(2):393-8.
55. ONTARGET I, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
56. Dahlöf 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(9489):895-906.
57. 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. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-28.
58. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, *et al.* The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23(12):2157-72.
59. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, *et al.* Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1832-9.

60. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152(2):217-22.
61. Zhang Y, Zhang P, Mu Y, Gao M, Wang JR, Wang Y, *et al.* The Role of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(4):521-31.
62. GISSI-AF I, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, *et al.* Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(16):1606-17.
63. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, *et al.* Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30(9):1128-35.
64. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, *et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502):2026-33.
65. Daien V, Duny Y, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A, Villain M, *et al.* Treatment of hypertension with renin-angiotensin system inhibitors and renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2012;25(1):126-32.
66. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Whelton PK, *et al.* Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165(8):936-46.
67. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-53.
68. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, *et al.* Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9721):1173-81.
69. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de Champlain J, *et al.* Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72(7):879-85.
70. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):542-51.
71. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359(12):1225-37.

72. 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* 2005;36(6):1218-26.
73. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7(10):875-84.
74. Arima H, Anderson C, Omae T, Liu L, Tzourio C, Woodward M, *et al.* Perindopril-based blood pressure lowering reduces major vascular events in Asian and Western participants with cerebrovascular disease: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2010;28(2):395-400.
75. Huang G, Xu JB, Liu JX, He Y, Nie XL, Li Q, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2011;41(7):719-33.
76. Sawada T, Yamada H, Dahlof B, Matsubara H, Kyoto Heart Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009;30(20):2461-9.
77. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009;151(12):861-71.
78. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(7):787-96.
79. Bertrand ME, Remme WJ, Fox KM, Ferrari R, Simoons ML, EUROPA I. Effects of perindopril on long-term clinical outcome of patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function. *Int J Cardiol* 2007;121(1):57-61.
80. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de BS, Poole-Wilson PA, Investigating Outcome with Nifedipine GITS ACdT, *et al.* Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23(3):641-8.
81. McMurray J, Solomon S, Pieper K, Reed S, Rouleau J, Velazquez E, *et al.* The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):726-33.

82. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, Bacher PH, Sleight P, Mancina G, *et al.* Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J* 2008;156(2):241-7.
83. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Zeeuw D, *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(9311):995-1003.
84. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig ME, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 4.
85. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandhara N, Hathiwala S, *et al.* Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155(5):791-805.
86. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: An updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21(8):922-9.
87. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40.
88. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P, *et al.* Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008;73(11):1303-9.
89. Barnett A. Preventing renal complications in type 2 diabetes: results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S132-S135.
90. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., Januszewicz A, Katayama S, Menne J, *et al.* Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364(10):907-17.
91. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, *et al.* Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85.
92. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, *et al.* The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26(11):2103-11.

93. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML, *et al.* The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26(14):1369-78.
94. Winkelmayer WC, Zhang Z, Shahinfar S, Cooper ME, Avorn J, Brenner BM. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockade in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(10):2210-7.
95. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29(7):1253-69.
96. Lambers Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, Woodward M, Zoungas S, Cass A, *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010.
97. Musini VM, Tejjani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 4.
98. 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. *J Hypertens* 2010;28(7):1366-72.
99. 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. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-98.
100. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, *et al.* The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) - Major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14(1):31-7.
101. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 4(CD004034).
102. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, *et al.* Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(8):683-9.
103. Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, *et al.* Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011;10(1):43-53.
104. Birns J, Kalra L. Blood pressure and vascular cognitive impairment: the debate continues. *J Hum Hypertens* 2006;20(1):1-3.

105. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, Zheng-Rong W, Jun-Wen G, Yong-Hong L, *et al.* The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract* 2011;65(12):1295-305.
106. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007;2(2):125-33.
107. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am J Cardiol* 1999;83(7):1090-3.
108. Schmieder RE, Delles C, Messerli FH. Diuretic therapy and the risk for renal cell carcinoma. *J Nephrol* 2000;13(5):343-6.
109. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert opinion on drug safety* 2005;4(6):1097-109.
110. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24(1):3-10.
111. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
112. Shafi T, Appel LJ, Miller ERI, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52(6):1022-9.
113. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med* 1991;151(12):2402-8.
114. Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, *et al.* Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension* 1997;29(1 Pt 1):8-14.
115. Francis ME, Kusek JW, Nyberg LM, Eggers PW. The contribution of common medical conditions and drug exposures to erectile dysfunction in adult males. *J Urol* 2007;178(2):591-6.
116. Hanon O, Mounier-Vehier C, Fauvel JP, Marquand A, Jaboureck O, Justin EP, *et al.* Troubles de la sexualité chez les hypertendus traités. Résultats d'une enquête nationale. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95(7-8):673-7.
117. Girerd X, Mounier-Vehier C, Fauvel JP, Marquand A, Babici D, Hanon O. Prise en charge médicale des troubles de la libido chez les hypertendus traités: difference entre homme et femme. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(7-8):758-62.
118. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Jick H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and breast cancer. *Arch Intern Med* 2000;160(3):349-53.
119. Jick H, Jick S, Derby LE, Vasilakis C, Myers MW, Meier CR. Calcium-channel blockers and risk of cancer. *Lancet* 1997;349(9051):525-8.

120. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100(8):1254-62.
121. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.
122. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Mugellini A, Poletti L, Lusardi P. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1244-7.
123. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14(1):27-31.
124. Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A, *et al.* Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(3):177-80.
125. Dong EW, Connelly JE, Borden SP, Yorzyk W, Passov DG, Kupelnick B, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the incidence of cancer in randomized, controlled trials of verapamil. *Pharmacotherapy* 1997;17(6):1210-9.
126. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(11):1191-7.
127. Debes JD, Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Lieber MM, Tindall DJ, *et al.* Inverse association between prostate cancer and the use of calcium channel blockers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2):255-9.
128. Dahlöf B, Lindholm LH, Carney S, Pentikainen PJ, Ostergren J. Main results of the losartan versus amlodipine (LOA) study on drug tolerability and psychological general well-being. LOA Study Group. *J Hypertens* 1997;15(11):1327-35.
129. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clinical therapeutics* 2009;31(8):1652-63.
130. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A, *et al.* Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15(11):932-40.
131. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED, Tilvis R, Girerd X, Singh GP, *et al.* Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int J Clin Pract* 1998;52(6):381-6.
132. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, *et al.* Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21(3):220-4.

133. Sipahi I, Chou J, Mishra P, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on cancer risk. *Am J Cardiol* 2011;108(2):294-301.
134. Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Canadian journal of anaesthesia* 2006;53(10):994-1003.
135. Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo CA, Reshef A, Herscu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(6):502-7.
136. Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, Karatzanis AD, Malandrakis S, Skoulakis CE, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(12):1416-9.
137. Mahoney EJ, Devaiah AK. Angioedema and angiotensin-converting enzyme inhibitors: are demographics a risk? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(1):105-8.
138. Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(9):834-40.
139. Sondhi D, Lippmann M, Murali G. Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest* 2004;126(2):400-4.
140. Pillans P, I, Coulter DM, Black P. Angioedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors. *European journal of clinical pharmacology* 1996;51(2):123-6.
141. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the physicians' desk reference. *Am J Med* 2010;123(11):1016-30.
142. Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):169S-73S.
143. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, *et al.* Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(16):1454-70.
144. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11(7):627-36.
145. Pasternak B, Svanstrom H, Callreus T, Melbye M, Hviid A. Use of Angiotensin receptor blockers and the risk of cancer. *Circulation* 2011;123(16):1729-36.

146. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klotz MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(5):495-9.
147. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor--associated angioedema. *JAMA* 1997;278(3):232-3.
148. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs—angiotensin receptor blockers (ARBs). 2011.
<<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm>> .
149. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123(15):1611-21.
150. Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG, Dormi A, Cosentino E, Strocchi E, *et al.* A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):999-1005.
151. Borghi C, Veronesi M, Dormi A, Prandin MG, Cosentino E, Strocchi E. Persistence of treatment and blood pressure control in elderly hypertensive patients treated with different classes of antihypertensive drugs. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16(5):280-6.
152. Prandin MG, Cicero AF, Veronesi M, Cosentino E, Dormi A, Strocchi E, *et al.* Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clin Exp Hypertens* 2007;29(8):553-62.
153. Koylan N, Acarturk E, Canberk A, Caglar N, Caglar S, Erdine S, *et al.* Effect of irbesartan monotherapy compared with ACE inhibitors and calcium-channel blockers on patient compliance in essential hypertension patients: a multicenter, open-labeled, three-armed study. *Blood Press Suppl* 2005;1:23-31.
154. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336(7653):1114-7.
155. Poncelet P, Clerson P, Koch C, Mahmoudi A, Mosnier M. Monothérapie de première intention : le traitement antihypertenseur est plus souvent poursuivi, seul ou combiné, quand il s'agit d'un ARA II. *Enquête Ol'metrise Cardio.* *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100(8):683-8.
156. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
157. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001;23(12):1999-2010.

158. Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002;16(8):569-75.
159. Wogen J, Kreilick CA, Livornese RC, Yokoyama K, Frech F. Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting. *J Manag Care Pharm* 2003;9(5):424-9.
160. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, *et al.* Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005;23(11):2093-100.
161. Erkens JA, Panneman MM, Klungel OH, van den Boom G, Prescott MF, Herings RM. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(11):795-803.
162. Perreault S, Lamarre D, Blais L. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacotherapy* 2005;39(9):1401-8.
163. Bourgault C, Senecal M, Brisson M, Marentette MA, Gregoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005;19(8):607-13.
164. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006;24(6):1193-200.
165. Patel BV, Remigio-Baker RA, Mehta D, Thiebaud P, Frech-Tamas F, Preblich R. Effects of initial antihypertensive drug class on patient persistence and compliance in a usual-care setting in the United States. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(9):692-700.
166. Siiskonen SJ, Breekveldt-Postma NS, Vincze G, Khan ZM, Erkens JA, Herings RM. Higher persistence with valsartan compared with enalapril in daily practice. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):1039-44.
167. Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *J Am Board Fam Med* 2007;20(1):72-80.
168. Hasford J, Schroder-Bernhardi D, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(11):1055-61.
169. Degli Esposti L, Degli EE, Valpiani G, Di MM, Saragoni S, Buda S, *et al.* A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther* 2002;24(8):1347-57.
170. Degli Esposti L, Di Martino M, Saragoni S, Sgreccia A, Capone A, Buda S, *et al.* Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6(2):76-84.

171. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, *et al.* Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26(4):819-24.

172. van Wijk BL, Avorn J, Solomon DH, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A, *et al.* Rates and determinants of reinitiating antihypertensive therapy after prolonged stoppage: a population-based study. *J Hypertens* 2007;25(3):689-97.

173. Siegel D, Lopez J, Meier J. Antihypertensive medication adherence in the Department of Veterans Affairs. *Am J Med* 2007;120(1):26-32.

174. van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Initial non-compliance with antihypertensive monotherapy is followed by complete discontinuation of antihypertensive therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(8):587-93.

175. Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NR, Tu K, Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario. *Am J Med* 2010;123(2):173-81.

176. Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *Can J Cardiol* 2008;24(4):269-73.

177. Vinker S, Alkalay A, Hoffman RD, Elhayany A, Kaiserman I, Kitai E. Long-term adherence to antihypertensive therapy: a survey in four primary care clinics. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(8):1271-7.

178. van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005;23(11):2101-7.

179. Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin* 2008;24(9):2597-607.

180. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000;9(9 Suppl):2-6.

181. Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(1):45-50.

182. Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and healthcare utilization among hypertensive Medicaid recipients: fixed-dose vs free-combination treatment. *Ethn Dis* 2008;18(2):204-9.

183. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(12):1279-83.

184. Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A, Brixner DI. Adherence with multiple-combination antihypertensive pharmacotherapies in a US managed care database. *Clin Ther* 2008;30(8):1558-63.

185. Patel BV, Remigio-Baker RA, Thiebaud P, Preblich R, Plauschinat C. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy. *BMC Fam Pract* 2008;9:61.

186. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399-407.

187. Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chiabrando G, Silvani MC, Motola D, *et al.* Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(8):603-9.

188. Marentette MA, Gerth WC, Billings DK, Zarnke KB. Antihypertensive persistence and drug class. *Can J Cardiol* 2002;18(6):649-56.

189. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, *et al.* Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120(16):1598-605.

190. Fitz-Simon N, Bennett K, Feely J. A review of studies of adherence with antihypertensive drugs using prescription databases. *Ther Clin Risk Manag* 2005;1(2):93-106.

191. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Mezzanzanica M, Merlino L, Cesana G, *et al.* Do socioeconomic disparities affect accessing and keeping antihypertensive drug therapy? Evidence from an Italian population-based study. *J Hum Hypertens* 2009;23(4):238-44.

192. Costa FV, D'Ausilio A, Bianchi C, Negrini C, Lopatriello S. Adherence to antihypertensive medication: a review and update. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention* 2009;16(3):101-10.

193. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment--a review. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:18.

194. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62(1):76-87.

195. Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(10):1849-55.

196. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, *et al.* The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):121-7.

197. Cherry SB. Short-term clinical consequences of non adherence in patients with hypertension and multiple risks factors [abstract]. *Circulation* 2006;114.

198. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12(4):489-97.

199. Kettani FZ, Dragomir A, Cote R, Roy L, Berard A, Blais L, *et al.* Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009;40(1):213-20.
200. Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, *et al.* Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;48(5):418-25.
201. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, *et al.* Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366(9502):2005-11.
202. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, *et al.* A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15.
203. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43(6):521-30.
204. Fujikawa K, Hasebe N, Kikuchi K, NICE-Combi Study Group. Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment: controlled release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension--the Nifedipine and Candesartan Combination (NICE-Combi) Study. *Hypertens Res* 2005;28(7):585-91.
205. Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Mori A, Kawasugi K, Saruta T. Cost-utility analysis of antihypertensive combination therapy in Japan by a Monte Carlo simulation model. *Hypertens Res* 2008;31(7):1373-83.
206. Saito I, Fujikawa K, Saruta T, ADVANCE-Combi Study Group. Cost-effectiveness analysis: controlled-release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-Combi) study. *Hypertens Res* 2008;31(7):1399-405.
207. Stafilas PC, Sarafidis PA, Lasaridis AN, Aletras VH, Niakas DA. An economic evaluation of the 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of mild-to-moderate hypertension in Greece. *Am J Hypertens* 2005;18(9 Pt 1):1233-40.
208. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management in adults in primary care : pharmacological update. London: Royal College of Physicians; british Hypertension Society; 2006.
209. Schwander B, Gradl B, Zöllner Y, Lindgren P, Diener HC, Lüders S, *et al.* Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe. The health model. *Value in Health* 2009;12(6):857-71.
210. Nordmann AJ, Krahn M, Logan AG, Naglie G, Detsky AS. The cost effectiveness of ACE inhibitors as first-line antihypertensive therapy. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):573-85.

211. Heidenreich PA, Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, Lairson DR, Shlipak MG, *et al.* Cost-effectiveness of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril as first-step treatment for patients with hypertension: an analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Gen Intern Med* 2008;23(5):509-16.
212. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, *et al.* Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost effective compared with an atenolol-based regimen. *Heart* 2008;94(2):e4.
213. Szucs TD, Burnier M, Erne P. Cost-effectiveness of losartan versus atenolol in treating hypertension--an analysis of the LIFE study from a Swiss perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(5):391-7.
214. Jonsson B, Carides GW, Burke TA, Dasbach EJ, Lindholm LH, Dahlof B, *et al.* Cost effectiveness of losartan in patients with hypertension and LVH: an economic evaluation for Sweden of the LIFE trial. *J Hypertens* 2005;23(7):1425-31.
215. Anis AH, Sun H, Singh S, Woolcott J, Nosyk B, Brisson M. A cost-utility analysis of losartan versus atenolol in the treatment of hypertension with left ventricular hypertrophy. *Pharmacoeconomics* 2006;24(4):387-400.
216. McInnes G, Burke TA, Carides G. Cost-effectiveness of losartan-based therapy in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hum Hypertens* 2006;20(1):51-8.
217. Boersma C, Carides GW, Atthobari J, Voors AA, Postma MJ. An economic assessment of losartan-based versus atenolol-based therapy in patients with hypertension and left-ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) study adapted to The Netherlands. *Clin Ther* 2007;29(5):963-71.
218. Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Saruta T. Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan. *Japan Med Assoc J* 2005;48(12):574-85.
219. Lindholm LH, Kartman B, Carlberg B, Persson M, Svensson A, Samuelsson O. Cost implications of development of diabetes in the ALPINE study. *J Hypertens Suppl* 2006;24(1):S65-72.
220. Lundkvist J, Ekman M, Kartman B, Carlsson J, Jonsson L, Lithell H. The cost-effectiveness of candesartan-based antihypertensive treatment for the prevention of nonfatal stroke: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly. *J Hum Hypertens* 2005;19(7):569-76.
221. Saito F, Fujita H, Takahashi A, Ichiyama I, Harasawa S, Oiwa K, *et al.* Renoprotective effect and cost-effectiveness of using benidipine, a calcium channel blocker, to lower the dose of angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with albuminuria. *Hypertens Res* 2007;30(1):39-47.
222. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens* 2008;22(12):845-55.

223. Belsey JD. Switch strategies in the management of hypertension: a cost minimisation analysis of angiotensin receptor blocker based regimen. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):581-9.
224. Claxton K, Posnett J. An economic approach to clinical trial design and research priority-setting. *Health Econ* 1996;5(6):513-24.
225. Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ* 1999;18(3):341-64.
226. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998;18(2 Suppl):S68-S80.
227. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2008.
228. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003;7(31):1-94.
229. Vallier N, Weill A, Salanave B, Bourrel R, Cayla M, Suarez C, *et al.* Coût des trente affections de longue durées. *Prat Organ Soins* 2006;37(4):267-83.
230. Blotière PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Coût de la prise en charge de l'IRCT en France en 2007 et impact potentiel d'une augmentation du recours à la dialyse péritonéale et à la greffe. *Nephrol Ther* 2010;6(4):240-7.
231. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83(1):356-62.
232. Laurier D, Chau NP, Segond P. Cholesterol and other cardiovascular risk factors in a working population in Ile-de-France (France): first results of the PCV-METRA study. *Eur J Epidemiol* 1992;8(5):693-701.
233. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(3):312-8.
234. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1197-204.
235. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J* 2002;23(6):458-66.
236. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14(1):52-8.
237. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol* 1994;47(12):1353-64.

238. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart* 2000;84(2):171-5.
239. Ducimetière P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J, PRIME Study Group. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;30(5):1057-62.
240. Bouhanick B, Cambou JP, Ferrieres J, Amelineau E, Guize L. Characteristics and six-month outcomes in a cohort of 8288 diabetic and non-diabetic patients with previous history of acute coronary syndrome or stroke: the French PREVENIR 3 survey. *Diabetes Metab* 2006;32(5 Pt 1):460-6.
241. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88(1):107-15.
242. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.
243. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
244. Strippoli Giovanni FM, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3081-91.
245. Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, *et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304(1):61-8.
246. Ricci P, Chantry M, Detournay B, Poutignat N. Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète : Études Entred 2001 et 2007 pour le comité scientifique d'Entred. *BEH* 2009;42-43(464):9.
247. Institut de veille sanitaire, Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: INVS; 2010.

Annexe A : L'équipe

Ce dossier a été réalisé par :

Emmanuelle COHN-ZANCHETTA, chef de projet au service évaluation des médicaments
tél : 01 55 93 37 31, e-mail : e.cohn@has-sante.fr

Fabienne MIDY, chef de projet au service évaluation médico-économique et santé publique
tél : 03 81 39 06 52, email : f.midy@has-sante.fr

L'étude de persistance sur les données françaises a été réalisée par Annie Rudnichi, statisticienne.

La coordination de l'étude Thales-Cégédim a été réalisée par Stéphanie Leclerc, gestionnaire de base de données.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, et Maud LEFEVRE, assistante documentaliste.

La modélisation économique a été réalisée par la société IMS-Health.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Audrey PEGORIER (tél : 01 55 93 37 46; fax : 01 55 93 37 39, e-mail : a.pegorier@has-sante.fr).

Responsables hiérarchiques :

Service de l'Evaluation des Médicaments :

- Anne D'ANDON : chef du service

Service de l'Evaluation économique et de la Santé publique :

- Catherine RUMEAU-PICHON : chef du service.
- Olivier SCEMAMA : adjoint au chef de service

Chef du service documentation : Frédérique PAGÈS.

Annexe B : Composition des instances de travail et de validation

Composition du Groupe de travail

Pr Alain Baumelou, Néphrologie et Santé Publique, Paris
Dr Jérôme Beaujard, Médecine générale, La Fare les Oliviers
Dr Xavier Belenfant, Néphrologie, Montreuil-sous-bois
Pr Jacques Blacher, Cardiologie, Paris
Pr Bernard Chamontin, Médecine interne et Cardiologie, Toulouse
Dr Thierry Denolle, Cardiologie, Dinard
Dr Patrick Friocourt, Gériatrie, Blois
Pr François Gueyffier, Pharmacologie et Cardiologie, Lyon
Pr Olivier Hanon, Gériatrie, Paris
Pr Karine Lamiraud, Economie, Cergy Pontoise
Dr Philippe Niclot, Neurologie, Pontoise
Dr Ludovic Thieffry, Médecine Générale, Seclin

Chargé de projet : Docteur Michel Lièvre, pharmacologue méthodologiste, Lyon

Observateurs : Catherine REY-QUINIO (AFSSAPS) Gwenaëlle EVEN (AFSSAPS)
Brigitte SEROUSSI (UPMC – APHP, Paris)

Composition du Groupe de travail des économistes de la CEESP

Mme Martine Audibert, Directeur de recherche CNRS, Clermont-Ferrand
M. Luc Baumstark, Maître de conférences, Lyon
Mme Marie-Odile Carrère, Professeur d'économie, Lyon
Mme Valérie Clément, Maître de conférences, Montpellier
M. Benoît Dervaux, Maître de conférences, Lille
M. Jean-Michel Josselin, Professeur d'économie, Rennes
Mme Catherine Le Gales, Directrice de recherche INSERM-CNRS, Villejuif
Mme Carine Milcent, Chercheur CNRS, Paris
M. Philippe Mossé, Directeur de recherche CNRS, Aix en Provence
Mme Valérie Séror, Chargée de recherche INSERM, Marseille

Composition du groupe de lecture

François ALLA, Santé publique,
Jean-Marc BOIVIN, Médecine générale
Serge BOUHANA, Médecine générale
Emmanuel ELLIE, Neurologie
Michel GODIN, Néphrologie
Jean-Marie LARRIEU, Médecine générale
Yves LEQUEUX, Médecine générale
Franck MAUNOURY, Économie
André MISTIAEN, Médecine générale
Patrice NONY, Pharmacologie Thérapeutique
Pascal PONCELET, Cardiovasculaire
Jean PONSONNAILLE, Cardiologie interventionnelle
Laure PRESTAT, Santé publique
Franck SUZZONI, Médecine générale
Gabriel TREMBLAY, Économie
Philippe ZERR, Médecine générale
Claude CONRI, Médecine interne

Composition de la CEESP

Dr. Martine Audibert, Économiste, Directrice de recherche CNRS Clermont-Ferrand
Pr. Pascal Auquier, Médecin de santé publique, Marseille
Dr. Luc Baumstark, Economiste, Maître de conférences, Lyon
M. Gérard Becher, Représentant d'usagers, UFC Que Choisir, Caen
M. Daniel Benamouzig, Sociologue, Chargé de recherche CNRS, Paris
Dr. Pierre-Yves Boelle, Epidémiologiste, MCU-PH, Paris
Pr. Martin Briot, Juriste, Paris
Pr. Marie-Odile Carrère, Économiste, Lyon
Dr. Valérie Clement, Économiste, Maître de conférences, Montpellier
Dr. Benoît Dervaux, Économiste, Maître de conférences, Lille
Dr. Richard Douard, Chirurgie Générale et Digestive, PU-PH, Bobigny
Dr. Jean-Claude K Dupont, éthique de la recherche clinique, Institut Curie, Paris
Mme Michèle Gauthier, Cadre infirmier, chissay en touraine
Dr. Catherine Helmer, épidémiologie et Santé publique, INSERM – ISPED, Bordeaux
Pr. Jean-Michel Josselin, Économiste, Rennes

M. Olivier Lacoste, Directeur ORS Nord Pas de Calais, Iloos
Pr. Guy Launoy, Épidémiologie Santé publique, INSERM-UCBN, Caen
Dr. Guillaume Lavoisy, Psychiatre, Paris
Dr. Catherine Le Gales, Économiste, Directeur de recherche INSERM, Villejuif
Dr. Virginie Migeot, Santé publique, Poitiers
Dr. Carine Milcent, Économiste Chercheur CNRS, Paris
Dr. Philippe Mossé, Directeur de recherche CNRS, Aix en Provence
Dr. Pascal Plan, Médecine générale et gériatrique, Béziers
M. Pierre-Louis Remy, Ingénieur, Saint Michel de Maurienne
Dr. Françoise Roudot-Thoraval, Hépatologie, Créteil
Dr. Catherine Sermet, Directrice adjointe IRDES, Paris
Dr. Valérie Séror, Chargée de recherches INSERM, Marseille
Dr. Luc Vandromme, Gastro-entérologue, Reims

Composition du Collège de la HAS

Le président du Collège

Pr. Jean-Luc Harousseau.

Les membres du Collège

Pr. Gilles Bouvenot, président de la Commission de la Transparence.

M. Alain Cordier, président de la Commission ALD et qualité du parcours de soins, membre du groupe déontologie et indépendance de l'expertise.

Pr. Jean-Michel Dubernard, président de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé.

Dr. Cédric Grouchka, président de la Commission qualité et diffusion de l'information médicale

M. Jean-Paul Guérin, président de la Commission certification des établissements de santé.

Pr. Lise Rochaix, présidente de la Commission évaluation économique et de santé publique.

Dr. Jean-François Thébaut, président de la Commission amélioration des pratiques professionnelles et de la sécurité des patients

Annexe C : Représentativité de l'observatoire Thalès-Cégédim

La représentativité des médecins dans l'observatoire est établie par rapport aux données SNIR sur 3 critères usuels, considérés comme ayant un impact sur les pratiques de prescription. Elle est ensuite validée sur trois autres critères : la répartition par secteur conventionnel, l'activité, les caractéristiques (âge, sexe, ALD) des populations de patients des médecins THALÈS.

Tableau 76 : Représentativité des médecins généralistes de l'observatoire Thalès-Cégédim

Observatoire LPD : MEDECINS GENERALISTES
Structure de l'échantillon - Base : 1 200 médecins généralistes -

AGE	Univers MG CNAMTS % ⁽¹⁾	THALES ⁽²⁾ en %
Moins de 41 ans	11,3%	11,3%
De 41 à 45 ans	11,6%	11,6%
De 46 à 50 ans	20,6%	20,7%
51 ans et plus	56,5%	56,5%
TOTAL	100,0%	100,0%

SECTEUR D'ACTIVITE	Univers MG % ⁽⁴⁾	THALES ⁽²⁾ en %
Secteur 1	90,1%	89,2%
Secteur 2	9,9%	10,8%
TOTAL	100,0%	100,0%

SEXE	Univers MG CNAMTS % ⁽¹⁾	THALES ⁽²⁾ en %
Hommes	72,3%	72,3%
Femmes	27,7%	27,8%
TOTAL	100,0%	100,0%

REGION	Univers MG CNAMTS % ⁽¹⁾	THALES ⁽²⁾ en %
Ouest	18,2%	18,3%
Région Parisienne	15,9%	15,9%
Sud-Est	15,4%	15,5%
Centre-Est	13,9%	14,0%
Sud-Ouest	11,1%	11,2%
Nord	9,6%	9,4%
Est	8,8%	8,6%
Centre-Ouest	7,1%	7,1%
TOTAL	100,0%	100,0%

TVF	Univers MG % ⁽³⁾	THALES ⁽²⁾ en %
Moins de 400	23,6%	23,6%
400-499	21,6%	21,7%
500-599	22,7%	22,4%
600 et plus	32,0%	32,4%
TOTAL	100,0%	100,0%

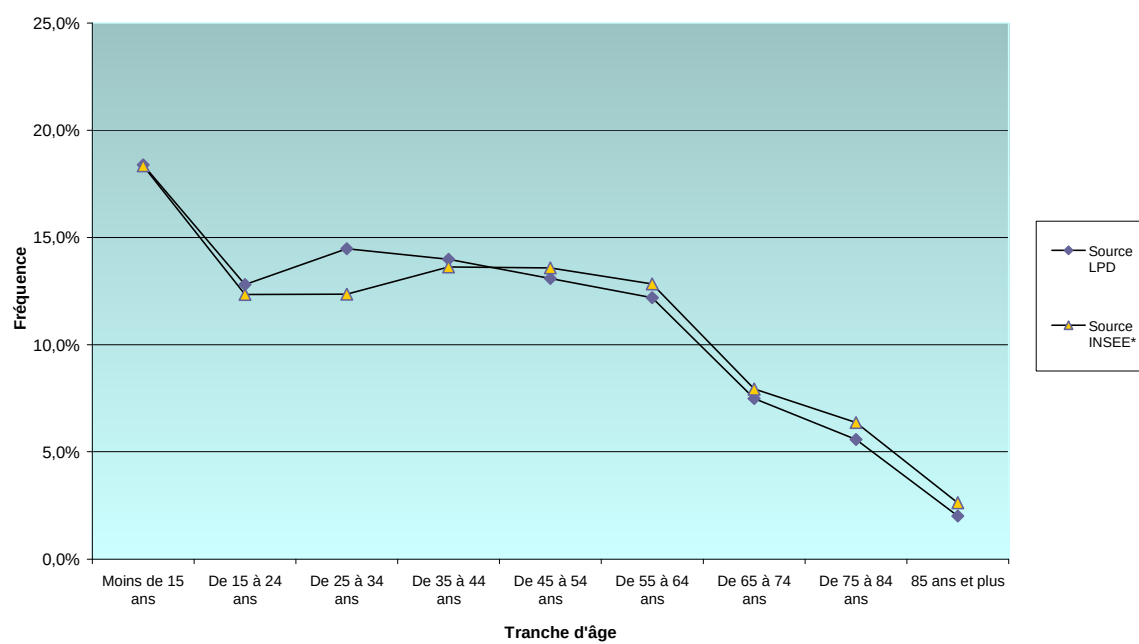
⁽¹⁾ Source CNAMTS 2008

⁽²⁾ Source CSD décembre 2009

⁽³⁾ Source TVF décembre 2009

⁽⁴⁾ Source SNIR APE

Tableau 77 : Représentativité des patients en termes d'âge (année 2010)



Annexe D : Annexes de l'étude observationnelle de la persistance

Annexe D.1 : Définitions

Arrêts du traitement médicamenteux

- Est déclaré en arrêt partiel un patient pour qui au moins un achat de traitement est enregistré à une date dépassant de 14 jours la date théorique de réapprovisionnement, estimée d'après le nombre de comprimés fournis au dernier achat et sur la base de 1 comprimé par jour.
- Est déclaré en arrêt définitif un patient pour qui le dernier achat de traitement enregistré n'a pas fourni le nombre de comprimés nécessaire à couvrir la période jusqu'à la fin de suivi.

Modifications du traitement médicamenteux

- La modification thérapeutique totale est définie par un changement total de la prescription initiale.
- La modification thérapeutique partielle est définie par l'ajout d'au moins une molécule à la molécule initiale ou le retrait d'au moins une molécule
- Le fait que l'arrêt partiel soit suivi d'une reprise du même traitement ou non sera décrit comme reprise sans ou avec modification (sans distinguer entre modification totale ou partielle).

Caractéristiques patients

- Patients atteints de maladies cardiovasculaires

Les patients pour qui une ALD pour maladie cardiovasculaire (AVC, artériopathie, insuffisance cardiaque, HTA, maladie coronarienne) a été déclarée au moins une fois avant le 31 décembre 2008 sont considérés comme atteints d'une maladie cardiovasculaire. La liste des codes diagnostics de ces patients est fournie en annexe.

- Patients en insuffisance rénale

Les patients pour qui une ALD pour insuffisance rénale a été déclarée au moins une fois avant le 31 décembre 2008 ou bien pour qui un traitement de suppléance à type de dialyse rénale ou bien de greffe rénale (ou encore de suivi de greffe rénale) ont été remboursé avant le 31 décembre 2008 sont considérés comme atteints d'une insuffisance rénale.

- Patients diabétiques

Les patients pour qui une ALD pour diabète a été déclarée au moins une fois avant le 31 décembre 2008 ou bien identifiés comme consommateurs un traitement antidiabétique dans l'année de primo dispensation sont considérés comme diabétiques.

- Patients dyslipidémiques

Les patients identifiés comme consommateurs un traitement hypolipémiant dans l'année de primo dispensation sont considérés comme dyslipidémiques.

- Patients décédés

Le patient décédé après la date de primo-dispensation est identifié comme patient « décédé ».

Le patient dont le décès est notifié entre la date de primo dispensation et la date calculée de fin de période de suivi est déclaré comme patient « décédé durant le suivi ».

Statut prévention primaire ou secondaire

- Patient en prévention secondaire

Tout patient atteint de maladie cardiovasculaire, ou consommant un autre traitement en cardiologie tels que définis en annexe, est considéré comme en prévention secondaire.

- En prévention primaire « probable » avec facteur de risque cardiovasculaire « majeur »

Tout patient non identifié en prévention secondaire et défini comme diabétique ou dyslipidémique est considéré comme étant en prévention primaire avec facteur de risque cardiovasculaire majeur.

- En prévention primaire « probable » sans facteur de risque cardiovasculaire « majeur »

Tout patient non identifié en prévention secondaire et ne présentant ni un diabète ni une dyslipidémie est considéré comme étant en prévention primaire sans autre facteur de risque cardiovasculaire majeur que l'hypertension artérielle.

Caractéristiques de la prescription

- Origine de la prescription (Ville/hôpital)

On distingue le type de première prescription selon que celle-ci provienne d'un établissement de santé ou d'un professionnel de santé libéral.

- Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année

Le nombre de praticiens prescripteurs différents observé sur l'année de suivi sera comptabilisé.

- Les classes thérapeutiques du traitement antihypertenseur

Les classes thérapeutiques analysées sont d'abord déclinées en termes de monothérapie, bithérapie fixe à faible dose, fixe (autre) ou libre. Puis les monothérapies sont détaillées en IEC, sartans, diurétiques thiazidiques, de l'anse ou épargneurs potassiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, centraux ou périphériques (regroupés).

Annexe D.2 : Liste des traitements antihypertenseurs

Classe ATC	Codification 1	Codification 2
FUROSEMIDE ET EPARGNEURS POTASSIQUES	Monothérapie	Diurétiques de l'anse
RESERPINE ET DIURETIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
PINDOLOL ET CLOPAMIDE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ATENOLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OXPRENOLOL ET DIHYDRALAZINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
BISOPROLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie faible dose	Bithérapie faible dose
METOPROLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
NEBIVOLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OXPRENOLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
BENAZEPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
CAPTOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ENALAPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
FOSINOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
LISINOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
PERINDOPRIL ET INDAPAMIDE	Bithérapie faible dose	Bithérapie faible dose
QUINAPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
RAMIPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ZOFENOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
CANDESARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
EPROSARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
IRBESARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
LOSARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OLMESARTAN MEDOXOMIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
TELMISARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
VALSARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ALISKIREN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ATENOLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
METOPROLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ENALAPRIL ET LERCANIDIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
PERINDOPRIL ET AMLODIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
TRANDOLAPRIL ET VERAPAMIL	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
VALSARTAN ET AMLODIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OLMESARTAN MEDOXOMIL ET AMLODIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
CANDESARTAN	Monothérapie	ARAI
EPROSARTAN	Monothérapie	ARAI
IRBESARTAN	Monothérapie	ARAI
LOSARTAN	Monothérapie	ARAI
OLMESARTAN MEDOXOMIL	Monothérapie	ARAI
TELMISARTAN	Monothérapie	ARAI
VALSARTAN	Monothérapie	ARAI
ACEBUTOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
ATENOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
BETAXOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
BISOPROLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
CARVEDILOL	Monothérapie	Bêta bloquant
CELIPROLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
LABETALOL	Monothérapie	Bêta bloquant

Classe ATC	Codification 1	Codification 2
METOPROLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
NADOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
NEBIVOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
PINDOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
PROPRANOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
SOTALOL	Monothérapie	Bêta bloquant
TIMOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
CICLETANINE	Monothérapie	Central/périphérique
CLONIDINE	Monothérapie	Central/périphérique
GUANFACINE	Monothérapie	Central/périphérique
METHYLDOPA (RACEMIQUE)	Monothérapie	Central/périphérique
MOXONIDINE	Monothérapie	Central/périphérique
PRAZOSINE	Monothérapie	Central/périphérique
RILMENIDINE	Monothérapie	Central/périphérique
URAPIDIL	Monothérapie	Central/périphérique
BUMETANIDE	Monothérapie	Diurétique de l'anse
FUROSEMIDE, EPARGNEURS POTASSIQUES	Monothérapie	Diurétique de l'anse
FUROSEMIDE	Monothérapie	Diurétique de l'anse
PIRETANIDE	Monothérapie	Diurétique de l'anse
AMILORIDE	Monothérapie	Diurétique épargneur potassique
EPLERENONE	Monothérapie	Diurétique épargneur potassique
SPIRONOLACTONE	Monothérapie	Diurétique épargneur potassique
"DIURETIQUES "LOW CEILING"	Monothérapie	Diurétique thiazidique
ALTIZIDE, EPARGNEURS POTASSIQUES	Monothérapie	Diurétique thiazidique
HYDROCHLOROTHIAZIDE, EPARGNEURS PO	Monothérapie	Diurétique thiazidique
HYDROCHLOROTHIAZIDE	Monothérapie	Diurétique thiazidique
INDAPAMIDE	Monothérapie	Diurétique thiazidique
BENAZEPRIL	Monothérapie	IEC
CAPTOPRIL	Monothérapie	IEC
ENALAPRIL	Monothérapie	IEC
FOSINOPRIL	Monothérapie	IEC
LISINOPRIL	Monothérapie	IEC
MOEXIPRIL	Monothérapie	IEC
PERINDOPRIL	Monothérapie	IEC
QUINAPRIL	Monothérapie	IEC
RAMIPRIL	Monothérapie	IEC
TRANDOLAPRIL	Monothérapie	IEC
ZOFENOPRIL	Monothérapie	IEC
AMLODIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
DILTIAZEM	Monothérapie	Inhibiteur calcique
FELODIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
ISRADIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
LACIDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
LERCANIDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
MANIDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
NICARDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
NIFEDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
NITRENDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
VERAPAMIL	Monothérapie	Inhibiteur calcique

Annexe D.3 : Liste des diagnostics retenus en prévention secondaire

Libellé CIM 10	Code CIM10
Accident vasculaire cérébral, non précise comme étant hémorragique ou par infarctus	I64
Anévrisme aortique et dissection	I71
Anévrisme de localisation non précisée	I729
Angine de poitrine	I20
Angine de poitrine instable	I200
Athérosclérose	I70
Athérosclérose des artères distales	I702
Atteintes non rhumatismales de la valvule aortique	I35
Atteintes non rhumatismales de la valvule mitrale	I34
Autres anévrismes	I72
Autres cardiopathies ischémiques aiguës	I24
Autres formes de cardiopathie ischémique chronique	I258
Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	I62
Autres maladies cérébrovasculaires	I67
Autres maladies vasculaires périphériques	I73
Autres vasculopathies nécrosantes	M31
Cardiopathie ischémique chronique	I25
Complications de cardiopathies et maladies cardiaques mal définies	I51
Embolie et thrombose artérielles	I74
Hémiplégie	G81
Hémiplégie spastique	G811
Hémiplégie, sans précision	G819
Hémorragie intracérébrale	I61
Hémorragie intracrânienne (non traumatique), sans précision	I629
Hémorragie sous-arachnoïdienne	I60
Hypertension essentielle (primitive)	I10
Hypertension secondaire	I15
Infarctus aigu du myocarde	I21
Infarctus cérébral	I63
Insuffisance cardiaque	I50
Myocardiopathie	I42
Occlusion et sténose des artères précérébrales, n'entraînant pas un infarctus cérébral	I65
Présence d'implant et de greffe vasculaires coronaires	Z955
Séquelles de maladies cérébrovasculaires	I69

Annexe D.4 : Tableaux complémentaires

Tableau 78 : Description de la population en fonction du nombre d'achat sur la période de suivi

	Nombre d'achats au cours des 12 mois de suivi		
	1 seul achat	≥ 2 achats	P (chi²)
Effectif (n)	2 931	7 108	
Age moyen ± Ecart-type	47,2 ± 17,5	56,8 ± 15,7	<0,001
Age ≥ 70 ans (%)	12,32	20,81	<0,001
Sexe (% hommes)	31,49	43,64	<0,001
Prescription hospitalière (%)	12,42	13,24	NS
≥2 prescripteurs au cours du suivi	-	12,44	NA
ALD (%) dont :	27,87	42,85	<0,001
- cardiovasculaire	1,88	10,89	<0,001
- AVC	0,51	1,58	<0,001
- artériopathie	0,48	1,89	<0,001
- insuffisance cardiaque	0,27	2,03	<0,001
- maladie coronarienne	0,34	4,11	<0,001
- HTA	1,28	4,21	<0,001
Insuffisance rénale (%)	0,14	0,25	NS
Diabète (%)	3,75	9,89	<0,001
Co-traitement :			
- hypolipémiant	9,52	26,58	<0,001
- anti-thrombotique	6,21	20,23	<0,001
- autre (cardiologie)	3,92	10,99	<0,001
Prévention secondaire	5,39	18,74	
Prévention primaire	94,61	81,26	<0,001
dont FDR-CV	10,78	26,35	<0,001
Décès (2008-2010)	3,65	4,77	0,0142
Décès durant le suivi	1,64	2,48	0,0092
CMU-c (%)	12,49	8,58	<0,001

Tableau 79 : Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux

Traitement initial	Effectif	Modification sans arrêt (changement)	Arrêt temporaire		En arrêt de traitement à la fin du suivi	Décès	Aucune modification
			Reprise sans modification	Reprise avec modification			
Total	6 924 (100%)	1 621 (23,41%)	1 841 (26,59%)	224 (3,24%)	1 894 (27,35%)	80 (1,16%)	1 264 (18,26%)
Patients en Monothérapie (N)	5 961 (100%)	1 475 (24,74%)	1 521 (25,52%)	207 (3,47%)	1 682 (28,22%)	62 (1,04%)	1 014 (17,01%)
par Diurétique thiazidiques(N)	472 (100%)	152 (32,20%)	111 (23,52%)	42 (8,90%)	119 (25,21%)	4 (0,85%)	44 (9,32%)
par Diurétique épargneur K(N)	218 (100%)	48 (22,02%)	36 (16,51%)	6 (2,75%)	100 (45,87%)	9 (4,13%)	19 (8,72%)
par Diurétique de l'anse(N)	468 (100%)	119 (25,43%)	81 (17,31%)	17 (3,63%)	181 (38,68%)	31 (6,62%)	39 (8,33%)
par bêtabloquant(N)	1 615 (100%)	346 (21,42%)	418 (25,88%)	53 (3,28%)	556 (34,43%)	9 (0,56%)	233 (14,43%)
par ICa(N)	845 (100%)	296 (35,03%)	157 (18,58%)	25 (2,96%)	241 (28,52%)	4 (0,47%)	122 (14,44%)
par IEC(N)	779 (100%)	193 (24,78%)	234 (30,04%)	32 (4,11%)	152 (19,51%)	4 (0,51%)	164 (21,05%)
par ARAII(N)	1 403 (100%)	249 (17,75%)	464 (33,07%)	28 (2,00%)	288 (20,53%)	1 (0,07%)	373 (26,59%)
Par centraux ou périphériques(N)	161 (100%)	72 (44,72%)	20 (12,42%)	4 (2,48%)	45 (27,95%)	0 (0,00%)	20 (12,42%)
Patients en Bithérapie faible dose(N)	314 (100%)	53 (16,88%)	107 (34,08%)	6 (1,91%)	67 (21,34%)	0 (0,00%)	81 (25,80%)
Patients en bithérapie fixe(N)	263 (100%)	50 (19,01%)	79 (30,04%)	10 (3,80%)	65 (24,71%)	3 (1,14%)	56 (21,29%)
Patients en bithérapie libre(N)	386 (100%)	43 (11,14%)	134 (34,72%)	1 (0,26%)	80 (20,73%)	15 (3,89%)	113 (29,27%)

Annexe E : Méthode de calcul des coûts d'un ECV en phase aigüe

Objectif : estimer le coût de production associé à un séjour hospitalier pour AVC, insuffisance cardiaque, infarctus aigu du myocarde, infarctus aigu du myocarde récidivant, angine de poitrine instable.

Méthode

Mesure du nombre de séjours associés à chacun des épisodes retenus.

Le nombre de séjours a été déterminé à partir des données PMSI 2009.

Les séjours associés avec l'un des événements retenus dans le modèle ont été identifiés par le diagnostic principal associé au séjour (liste des DP ci-après). La requête a permis de connaître la répartition des séjours identifiés dans les différents GHM possibles.

La seconde étape a consisté à distinguer les séjours qui se sont terminés par un décès, à partir du mode de sortie tel qu'il est renseigné dans la base et des séjours avec décès survenu dans les 2 jours (suffixe E).

Enfin, les séjours ont été distingués selon qu'ils ont eu lieu dans un établissement public ou dans un établissement privé.

Afin de limiter le nombre de GHM inclus dans l'analyse, une règle de sélection arbitraire a été fixée pour estimer le coût des séjours sur les coûts observés sur les séjours représentant 90% des séjours totaux (public + privé) en distinguant les séjours fatals et les séjours non fatals (liste des GHM ci-après).

Valorisation des coûts

Les coûts ont été calculés en pondérant les séjours dans chacun des GHM par le coût unitaire du GHM tel qu'il est disponible dans l'échelle nationale des coûts 2008.

En l'absence d'une base ENCC privée pour 2008, les coûts dans le secteur privé sont calculés sur la base des coûts observés dans le public en 2008 en appliquant le taux de conversion observé entre les deux secteurs dans la dernière base disponible (2007).

Résultats

Accidents vasculaires cérébraux

Le coût d'un séjour hospitalier pour accident vasculaire cérébral non fatal a été calculé sur 95 444 séjours (91554 séjours publics et 3 890 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 5 366 €.

Le coût d'un séjour hospitalier pour accident vasculaire cérébral fatal a été calculé sur 15 619 séjours (15 081 séjours publics et 538 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 6 253 €.

Angine de poitrine

Le coût d'un séjour hospitalier pour angine de poitrine non fatale a été calculé sur 70 862 séjours (51 964 séjours publics et 18 898 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 3 640 €.

Le coût d'un séjour hospitalier pour angine de poitrine fatale a été calculé sur 1 024 séjours (875 séjours publics et 149 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 7 332 €.

Infarctus du myocarde

Le coût d'un séjour hospitalier pour infarctus du myocarde non fatal a été calculé sur 64 383 séjours (50 883 séjours publics et 13 500 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 5 115 €.

Le coût d'un séjour hospitalier pour infarctus du myocarde fatal a été calculé sur 4 760 séjours (3 967 séjours publics et 793 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 4 760 €.

Infarctus du myocarde récidivant

Le coût d'un séjour hospitalier pour infarctus du myocarde récidivant non fatal a été calculé sur 734 séjours (565 séjours publics et 169 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 5 256 €.

Le coût d'un séjour hospitalier pour infarctus du myocarde récidivant fatal a été calculé sur 92 séjours (78 séjours publics et 14 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 5 901 €.

Insuffisance cardiaque

Le coût d'un séjour hospitalier pour insuffisance cardiaque non fatale a été calculé sur 161 792 séjours (133 230 séjours publics et 28 562 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 4 607 €.

Le coût d'un séjour hospitalier pour insuffisance cardiaque fatale a été calculé sur 14 122 séjours (12 072 séjours publics et 2 050 séjours privés). Le coût moyen d'un séjour est de 5 447 €.

Tableau 80 : Liste des diagnostics principaux retenus

Diagnostic principal « Angine de poitrine instable »
I200 Angine de poitrine instable
I200+0 Angine de poitrine [angor] instable avec élévation des marqueurs biochimiques [enzymes] myocardiques
diagnostic principal
Diagnostic principal « Accident vasculaire cérébral »
I639 Infarctus cérébral, sans précision
I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus
I633 Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères cérébrales
I635 Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères cérébrales, de mécanisme non précisé
I638 Autres infarctus cérébraux
I634 Infarctus cérébral dû à une embolie des artères cérébrales
I619 Hémorragie intracérébrale, sans précision
I620 Hémorragie sous-durale (aiguë) (non traumatique)
I610 Hémorragie intracérébrale hémisphérique, sous-corticale
I632 Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères précérébrales, de mécanisme non précisé
I608 Autres hémorragies sous-arachnoïdiennes
I630 Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales
I611 Hémorragie intracérébrale hémisphérique, corticale
I618 Autres hémorragies intracérébrales
I629 Hémorragie intracrânienne (non traumatique), sans précision
I631 Infarctus cérébral dû à une embolie des artères précérébrales
I612 Hémorragie intracérébrale hémisphérique, non précisée
I609 Hémorragie sous-arachnoïdienne, sans précision
I615 Hémorragie intracérébrale intraventriculaire
I607 Hémorragie sous-arachnoïdienne d'une artère intracrânienne, sans précision
I614 Hémorragie intracérébrale cérébelleuse
I602 Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante antérieure
I616 Hémorragie intracérébrale, localisations multiples
I613 Hémorragie intracérébrale du tronc cérébral
I601 Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère cérébrale moyenne
I600 Hémorragie sous-arachnoïdienne de la bifurcation et du siphon carotidien
I636 Infarctus cérébral dû à une thrombose veineuse cérébrale, non pyogène

I621 Hémorragie extradurale non traumatique
I603 Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante postérieure
I606 Hémorragie sous-arachnoïdienne d'autres artères intracrâniennes
I604 Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère basilaire
I605 Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère vertébrale
Diagnostic principal : insuffisance cardiaque
I500 Insuffisance cardiaque congestive
I501 Insuffisance ventriculaire gauche
I509 Insuffisance cardiaque, sans précision
Diagnostic principal : Infarctus du myocarde
I2100 Infarctus (transmural aigu) du myocarde (de la paroi) antérieure, prise en charge initiale
I21000 Infarctus (transmural aigu) du myocarde (de la paroi antérieure), prise en charge initiale, infarctus de 24 heures ou mo
I21100 Infarctus (transmural aigu) du myocarde de la paroi inférieure, prise en charge initiale, infarctus de 24 heures ou moin
I2110 Infarctus (transmural aigu) du myocarde (de la paroi inférieure), prise en charge initiale
I2140 Infarctus sous-endocardique (aigu du myocarde), prise en charge initiale
I21400 Infarctus sous-endocardique (aigu du myocarde), prise en charge initiale, infarctus de 24 heures ou moins
I2108 Infarctus (transmural aigu) du myocarde (de la paroi) antérieure, autres prises en charge
I2118 Infarctus (transmural aigu) du myocarde (de la paroi) inférieure, autres prises en charge
I2190 Infarctus (aigu) du myocarde sans précision, prise en charge initiale
I2148 Infarctus sous-endocardique (aigu du myocarde), autres prises en charge
I2120 Infarctus (transmural aigu) du myocarde d'autres localisations, prise en charge initiale
I2198 Infarctus (aigu) du myocarde sans précision, autres prises en charge
I21200 Infarctus (transmural aigu) du myocarde d'autres localisations, prise en charge initiale, infarctus de 24 heures ou moin
I21900 Infarctus (aigu) du myocarde sans précision, prise en charge initiale, infarctus de 24 heures ou moins
I2128 Infarctus (transmural aigu) du myocarde d'autres localisations, autres prises en charge
I2130 Infarctus (transmural aigu) du myocarde de localisation non précisée, prise en charge initiale
I21300 Infarctus (transmural aigu) du myocarde de localisation non précisée, prise en charge initiale, infarctus de 24 heures o
I219 Infarctus (aigu) du myocarde sans précision, prise en charge non précisée

I210 Infarctus (transmural aigu) du myocarde (de la paroi) antérieure, prise en charge non précisée
I2138 Infarctus (transmural aigu) du myocarde de localisation non précisée, autres prises en charge
I211 Infarctus (transmural aigu) du myocarde (de la paroi) inférieure, prise en charge non précisée
I214 Infarctus sous-endocardique (aigu du myocarde), prise en charge non précisée
I212 Infarctus (transmural aigu) du myocarde d'autres localisations, prise en charge non précisée
I213 Infarctus (transmural aigu) du myocarde de localisation non précisée, prise en charge non précisée
Diagnostic principal : infarctus du myocarde récidivant
I2200 Infarctus du myocarde à répétition (de la paroi) antérieure, prise en charge initiale
I22000 Infarctus du myocarde à répétition (de la paroi antérieure), prise en charge initiale, IDM<24h
I2210 Infarctus du myocarde à répétition, de la paroi inférieure, prise en charge initiale
I22100 Infarctus du myocarde à répétition (de la paroi inférieure), prise en charge initiale, IDM<24h
I2208 Infarctus du myocarde à répétition (de la paroi) antérieure, autres prises en charge
I2218 Infarctus du myocarde à répétition (de la paroi inférieure), autres prises en charge
I2298 Infarctus du myocarde à répétition de localisation non précisée, autres prises en charge
I22800 Infarctus du myocarde à répétition d'autres localisations, prise en charge initiale, IDM<24h
I2280 Infarctus du myocarde à répétition d'autres localisations, prise en charge initiale
I2290 Infarctus du myocarde à répétition de localisation non précisée, prise en charge initiale
I2288 Infarctus du myocarde à répétition d'autres localisations, autres prises en charge
I220 Infarctus du myocarde à répétition (de la paroi) antérieure, prise en charge non précisée
I22900 Infarctus du myocarde à répétition de localisation non précisée, prise en charge initiale, infarctus de 24 heures ou moi
I221 Infarctus du myocarde à répétition (de la paroi) inférieure, prise en charge non précisée
I228 Infarctus du myocarde à répétition d'autres localisations, prise en charge non précisée
I229 Infarctus du myocarde à répétition de localisation non précisée, prise en charge non précisée

Tableau 81 : Liste des GHM

AVC non fatal		AVC fatal	
01M301	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 1	01M36E	Accidents vasculaires cérébraux non transitoires avec décès : séjours de moins de 2 jours
01M302	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 2	01M302	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 2
01M303	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 3	01M303	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 3
01M30T	Transferts et autres séjours courts pour accidents vasculaires intracérébraux non transitoires	01M304	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 4
01M311	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 1	01M301	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 1
01M31T	Transferts et autres séjours courts pour autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires	01M312	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 2
01M312	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 2	01M313	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 3
01M304	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 4	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte
01M313	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 3	01M311	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 1
01C041	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	01C044	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
01C044	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 4	01M314	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 4
01K071	Embolisations intracrâniennes et médullaires pour hémorragie, niveau 1		
01C042	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 2		

Angine de poitrine non fatale		Angine de poitrine fatale	
05C051	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 1	04M054	Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
05C052	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 2	04M132	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 2
05K061	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1	04M133	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 3
05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2	05C023	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 3
05K063	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3	05C024	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K06T	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, très courte durée	05C033	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 3
05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1	05C034	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 4
05K102	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 2	05C042	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 2
05K103	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 3	05C043	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 3
05K10J	Actes diagnostiques par voie vasculaire, en ambulatoire	05C044	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K131	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	05C051	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 1
05M061	Angine de poitrine, niveau 1	05C052	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 2
05M062	Angine de poitrine, niveau 2	05C053	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 3
05M063	Angine de poitrine, niveau 3	05C054	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 4
05M064	Angine de poitrine, niveau 4	05C081	Autres interventions cardiothoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation

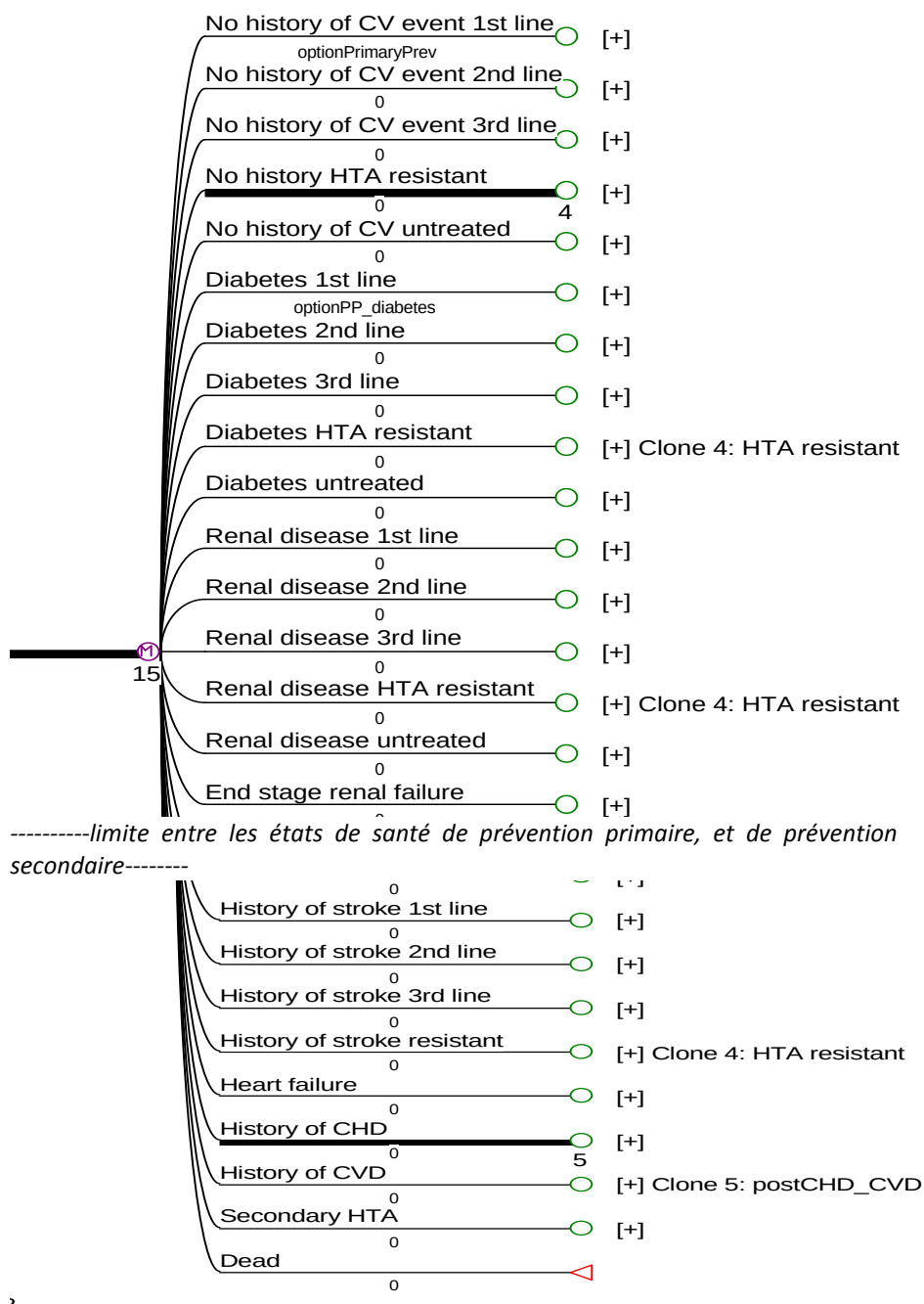
05M06T			extracorporelle, niveau 1
	Angine de poitrine, très courte durée	05C083	Autres interventions cardiothoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 3
		05C084	Autres interventions cardiothoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 4
		05C104	Chirurgie majeure de revascularisation, niveau 4
		05C113	Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 3
		05C184	Autres interventions sur le système circulatoire, niveau 4
		05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1
		05K052	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2
		05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3
		05K054	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 4
		05K061	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1
		05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2
		05K063	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3
		05K064	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 4
		05K06T	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, très courte durée
		05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1
		05K102	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 2
		05K103	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 3
		05K104	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 4
		05K10J	Actes diagnostiques par voie vasculaire, en ambulatoire
		05K131	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 1
		05K133	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
		05K134	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
		05K13J	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, en ambulatoire

	05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1
	05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2
	05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3
	05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4
	05M061	Angine de poitrine, niveau 1
	05M062	Angine de poitrine, niveau 2
	05M063	Angine de poitrine, niveau 3
	05M064	Angine de poitrine, niveau 4
	05M06T	Angine de poitrine, très courte durée
	05M092	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 2
	05M093	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 3
	05M094	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 4
	05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3
	05M21E	Infarctus aigu du myocarde avec décès : séjours de moins de 2 jours
	05M22E	Autres affections de la CMD 05 avec décès : séjours de moins de 2 jours
	06C044	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 4
	18M073	Septicémies, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte

IDM non fatal		IDM fatal	
05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1	04M133	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 3
05K052	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2	05C043	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 3
05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3	05C044	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K061	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1	05C053	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 3
05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2	05C054	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 4
05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1	05C081	Autres interventions cardi thoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 1
05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1	05C082	Autres interventions cardi thoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 2
05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2	05C083	Autres interventions cardi thoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 3
05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3	05C084	Autres interventions cardi thoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 4
05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4	05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1
05M04T	Infarctus aigu du myocarde, très courte durée	05K052	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2
05M161	Athérosclérose coronarienne, niveau 1	05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3
05M162	Athérosclérose coronarienne, niveau 2	05K054	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 4
05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3	05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2
		05K063	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3
		05K064	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 4
		05K06T	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, très courte durée
		05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1

	05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2
	05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3
	05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4
	05M161	Athérosclérose coronarienne, niveau 1
	05M162	Athérosclérose coronarienne, niveau 2
	05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3
	05M164	Athérosclérose coronarienne, niveau 4
	05M16T	Athérosclérose coronarienne, très courte durée
	05M21E	Infarctus aigu du myocarde avec décès : séjours de moins de 2 jours
	05M22E	Autres affections de la CMD 05 avec décès : séjours de moins de 2 jours
	08C474	Prothèses de hanche pour traumatismes récents, niveau 4
	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte

Annexe F : Structure représentant les 25 états du modèle



Annexe G : Résultats du modèle

Tableau 82 : Profil homme, 65 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)			
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	
IEC - IEC+DIU	8 725	[8 281 ; 9 214]	[8 710 ; 8 740]	12,338	[12,004 ; 12,682]	[12,327	12,349]
DIU - DIU+IEC	8 762	[8 292 ; 9 269]	[8 747 ; 8 777]	12,341	[11,998 ; 12,686]	[12,330	12,353]
DIU - DIU+BB	8 835	[8 271 ; 9 425]	[8 817 ; 8 853]	12,308	[11,983 ; 12,670]	[12,297	12,319]
BB - BB+DIU	8 960	[8 387 ; 9 562]	[8 942 ; 8 978]	12,284	[11,962 ; 12,641]	[12,273	12,295]
DIU - DIU+ICa	9 044	[8 568 ; 9 557]	[9 029 ; 9 060]	12,349	[12,007 ; 12,687]	[12,337	12,360]
ICa - ICa+DIU	9 078	[8 624 ; 9 568]	[9 063 ; 9 094]	12,345	[12,018 ; 12,696]	[12,334	12,356]
DIU - DIU+ARAI	9 093	[8 287 ; 9 791]	[9 069 ; 9 118]	12,344	[12,006 ; 12,708]	[12,332	12,356]
ARAI - ARAI+DIU	9 117	[8 259 ; 9 811]	[9 093 ; 9 142]	12,344	[11,995 ; 12,709]	[12,332	12,355]
IEC - IEC+ICa	9 181	[8 768 ; 9 617]	[9 167 ; 9 194]	12,380	[12,034 ; 12,729]	[12,369	12,392]
IEC - IEC+BB	9 216	[8 693 ; 9 762]	[9 199 ; 9 233]	12,272	[11,950 ; 12,625]	[12,261	12,283]
ICa - ICa+IEC	9 255	[8 839 ; 9 721]	[9 241 ; 9 269]	12,384	[12,056 ; 12,739]	[12,372	12,395]
BB - BB+IEC	9 387	[8 811 ; 9 942]	[9 370 ; 9 404]	12,250	[11,919 ; 12,591]	[12,239	12,261]
ARAI - ARAI+ICa	9 388	[8 558 ; 10 090]	[9 364 ; 9 411]	12,331	[11,985 ; 12,702]	[12,320	12,343]
ICa - ICa+BB	9 419	[8 909 ; 9 981]	[9 402 ; 9 436]	12,281	[11,949 ; 12,616]	[12,270	12,292]
ICa - ICa+ARAI	9 422	[8 678 ; 10 090]	[9 399 ; 9 445]	12,324	[11,970 ; 12,669]	[12,313	12,336]
ARAI - ARAI+BB	9 461	[8 583 ; 10 193]	[9 435 ; 9 487]	12,283	[11,929 ; 12,646]	[12,272	12,295]
BB - BB+ICa	9 507	[8 978 ; 10 060]	[9 490 ; 9 524]	12,262	[11,931 ; 12,597]	[12,251	12,273]
PBO	9 560	[9 024 ; 10 087]	[9 543 ; 9 576]	12,020	[11,721 ; 12,331]	[12,010	12,030]
BB - BB+ARAI	9 593	[8 652 ; 10 361]	[9 566 ; 9 620]	12,254	[11,921 ; 12,626]	[12,242	12,265]

Tableau 83 : Profil femme, 65 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
PBO	7 092	[6 770 ; 7 433]	[7 082 ; 7 103]	14,405	[13,939 ; 14,873]	[14,389 ; 14,420]
IEC-Iec/DIU	7 214	[6 925 ; 7 545]	[7 204 ; 7 223]	14,603	[14,119 ; 15,094]	[14,587 ; 14,619]
DIU-DIU/IEC	7 291	[6 983 ; 7 636]	[7 281 ; 7 301]	14,601	[14,114 ; 15,087]	[14,585 ; 14,617]
DIU-DIU/BB	7 333	[7 000 ; 7 690]	[7 321 ; 7 344]	14,573	[14,101 ; 15,075]	[14,557 ; 14,589]
BB-BB/DIU	7 373	[7 043 ; 7 734]	[7 362 ; 7 385]	14,560	[14,088 ; 15,060]	[14,544 ; 14,576]
IEC-Iec/BB	7 533	[7 212 ; 7 865]	[7 522 ; 7 544]	14,565	[14,087 ; 15,064]	[14,549 ; 14,581]
ARAII-ARAII/DIU	7 578	[7 092 ; 7 975]	[7 565 ; 7 592]	14,608	[14,134 ; 15,113]	[14,591 ; 14,624]
ICA-Ica/DIU	7 597	[7 310 ; 7 923]	[7 587 ; 7 607]	14,601	[14,123 ; 15,096]	[14,585 ; 14,617]
DIU-DIU/ARAII	7 601	[7 158 ; 8 034]	[7 587 ; 7 614]	14,603	[14,124 ; 15,106]	[14,587 ; 14,619]
DIU-DIU/ICA	7 609	[7 299 ; 7 960]	[7 598 ; 7 619]	14,601	[14,116 ; 15,084]	[14,585 ; 14,617]
BB-BB/IEC	7 659	[7 309 ; 8 027]	[7 648 ; 7 670]	14,549	[14,064 ; 15,032]	[14,533 ; 14,565]
IEC-Iec/ICA	7 747	[7 472 ; 8 039]	[7 738 ; 7 756]	14,632	[14,142 ; 15,128]	[14,616 ; 14,649]
ICA-Ica-BB	7 750	[7 429 ; 8 093]	[7 739 ; 7 760]	14,563	[14,083 ; 15,047]	[14,547 ; 14,579]
ARAII-ARAII/BB	7 752	[7 252 ; 8 188]	[7 738 ; 7 767]	14,572	[14,083 ; 15,073]	[14,556 ; 14,589]
ARAII-ARAII/ICA	7 762	[7 332 ; 8 137]	[7 749 ; 7 775]	14,603	[14,116 ; 15,103]	[14,587 ; 14,619]
ICA-Ica/ARAII	7 788	[7 361 ; 8 187]	[7 775 ; 7 801]	14,597	[14,112 ; 15,082]	[14,580 ; 14,613]
BB-BB/ICA	7 804	[7 471 ; 8 155]	[7 793 ; 7 814]	14,551	[14,072 ; 15,035]	[14,535 ; 14,567]
ICA-IcaIEC	7 825	[7 563 ; 8 124]	[7 816 ; 7 834]	14,633	[14,158 ; 15,135]	[14,617 ; 14,649]
BB-BB/ARAII	7 835	[7 329 ; 8 287]	[7 820 ; 7 850]	14,552	[14,070 ; 15,044]	[14,536 ; 14,568]

Tableau 84 : Profil homme, 65 ans, 160 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
IEC-lec/DIU	9 340	[8 805 ; 9 911]	[9 322 ; 9 358]	12,325	[11,996 ; 12,667]	[12,314 ; 12,336]
DIU-DIU/IEC	9 377	[8 776 ; 9 958]	[9 359 ; 9 395]	12,314	[11,973 ; 12,665]	[12,302 ; 12,325]
DIU-DIU/BB	9 452	[8 846 ; 10 095]	[9 432 ; 9 472]	12,288	[11,964 ; 12,636]	[12,276 ; 12,299]
BB-BB/DIU	9 465	[8 859 ; 10 102]	[9 446 ; 9 485]	12,282	[11,960 ; 12,631]	[12,271 ; 12,293]
ICA-Ica/DIU	9 600	[9 053 ; 10 170]	[9 582 ; 9 618]	12,326	[12,000 ; 12,671]	[12,315 ; 12,337]
DIU-DIU/ICA	9 621	[9 045 ; 10 184]	[9 603 ; 9 639]	12,321	[11,981 ; 12,676]	[12,309 ; 12,332]
DIU-DIU/ARAI	9 639	[8 786 ; 10 388]	[9 614 ; 9 665]	12,319	[11,984 ; 12,669]	[12,307 ; 12,331]
ARAI-ARAI/DIU	9 644	[8 775 ; 10 392]	[9 617 ; 9 670]	12,325	[11,965 ; 12,697]	[12,314 ; 12,337]
ICA-IcaIEC	9 726	[9 219 ; 10 263]	[9 709 ; 9 743]	12,360	[12,029 ; 12,704]	[12,349 ; 12,371]
IEC-lec/ICA	9 741	[9 206 ; 10 270]	[9 724 ; 9 758]	12,362	[12,017 ; 12,719]	[12,351 ; 12,374]
IEC-lec/BB	9 810	[9 206 ; 10 424]	[9 790 ; 9 829]	12,260	[11,932 ; 12,614]	[12,249 ; 12,272]
BB-BB/IEC	9 837	[9 224 ; 10 470]	[9 818 ; 9 857]	12,247	[11,907 ; 12,597]	[12,236 ; 12,259]
ARAI-ARAI/ICA	9 878	[9 053 ; 10 622]	[9 853 ; 9 903]	12,315	[11,965 ; 12,686]	[12,304 ; 12,327]
ICA-Ica/ARAI	9 908	[9 106 ; 10 613]	[9 884 ; 9 932]	12,303	[11,953 ; 12,653]	[12,291 ; 12,315]
ICA-Ica-BB	9 929	[9 333 ; 10 584]	[9 909 ; 9 948]	12,265	[11,930 ; 12,609]	[12,254 ; 12,276]
BB-BB/ICA	9 935	[9 340 ; 10 590]	[9 916 ; 9 954]	12,259	[11,925 ; 12,601]	[12,248 ; 12,270]
ARAI-ARAI/BB	9 986	[9 077 ; 10 808]	[9 958 ; 10 013]	12,265	[11,906 ; 12,631]	[12,254 ; 12,277]
BB-BB/ARAI	9 991	[9 054 ; 10 763]	[9 964 ; 10 018]	12,253	[11,915 ; 12,614]	[12,242 ; 12,265]
PBO	10 105	[9 531 ; 10 686]	[10 087 ; 10 123]	11,921	[11,630 ; 12,225]	[11,912 ; 11,931]

Tableau 85 : Profil homme, 65 ans, 180 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
IEC-lec/DIU	10 207	[9 387 ; 11 031]	[10 180 ; 10 234]	12,192	[11,852 ; 12,536]	[12,181 ; 12,204]
DIU-DIU/BB	10 254	[9 429 ; 11 085]	[10 227 ; 10 281]	12,178	[11,844 ; 12,521]	[12,166 ; 12,189]
DIU-DIU/IEC	10 262	[9 395 ; 11 071]	[10 235 ; 10 290]	12,179	[11,825 ; 12,541]	[12,167 ; 12,191]
BB-BB/DIU	10 274	[9 449 ; 11 097]	[10 247 ; 10 300]	12,172	[11,839 ; 12,514]	[12,160 ; 12,183]
ICA-Ica/DIU	10 275	[9 457 ; 11 093]	[10 248 ; 10 302]	12,188	[11,849 ; 12,531]	[12,176 ; 12,199]
DIU-DIU/ARAI	10 283	[9 468 ; 11 117]	[10 256 ; 10 310]	12,185	[11,849 ; 12,528]	[12,174 ; 12,197]
ICA-IcaIEC	10 293	[9 481 ; 11 097]	[10 266 ; 10 319]	12,195	[11,856 ; 12,539]	[12,184 ; 12,207]
ARAI-ARAI/DIU	10 295	[9 388 ; 11 124]	[10 267 ; 10 323]	12,189	[11,836 ; 12,558]	[12,178 ; 12,201]
DIU-DIU/ICA	10 311	[9 451 ; 11 117]	[10 284 ; 10 339]	12,181	[11,828 ; 12,543]	[12,169 ; 12,192]
IEC-lec/ICA	10 311	[9 442 ; 11 116]	[10 284 ; 10 339]	12,196	[11,841 ; 12,563]	[12,184 ; 12,207]
ARAI-ARAI/ICA	10 312	[9 464 ; 11 138]	[10 285 ; 10 340]	12,192	[11,848 ; 12,538]	[12,181 ; 12,203]
IEC-lec/BB	10 313	[9 480 ; 11 152]	[10 286 ; 10 340]	12,177	[11,837 ; 12,522]	[12,166 ; 12,189]
ICA-Ica/ARAI	10 373	[9 485 ; 11 172]	[10 346 ; 10 400]	12,177	[11,827 ; 12,546]	[12,166 ; 12,189]
ARAI-ARAI/BB	10 376	[9 477 ; 11 231]	[10 348 ; 10 404]	12,175	[11,823 ; 12,542]	[12,164 ; 12,187]
ICA-Ica-BB	10 385	[9 512 ; 11 195]	[10 358 ; 10 413]	12,168	[11,823 ; 12,534]	[12,157 ; 12,180]
BB-BB/IEC	10 386	[9 521 ; 11 201]	[10 359 ; 10 413]	12,158	[11,807 ; 12,523]	[12,147 ; 12,170]
BB-BB/ARAI	10 386	[9 555 ; 11 217]	[10 359 ; 10 413]	12,164	[11,826 ; 12,510]	[12,153 ; 12,176]
BB-BB/ICA	10 404	[9 538 ; 11 210]	[10 377 ; 10 431]	12,161	[11,817 ; 12,525]	[12,150 ; 12,173]
PBO	11 280	[10 621 ; 11 957]	[11 258 ; 11 301]	11,707	[11,433 ; 11,992]	[11,698 ; 11,716]

Tableau 86 : Profil homme, 55 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
IEC-lec/DIU	9 396	[8 975 ; 9 880]	[9 381 ; 9 410]	15,492	[14,948 ; 16,054]	[15,474 ; 15,510]
DIU-DIU/IEC	9 463	[8 986 ; 9 964]	[9 448 ; 9 478]	15,495	[14,943 ; 16,047]	[15,477 ; 15,513]
DIU-DIU/BB	9 553	[9 036 ; 10 136]	[9 536 ; 9 571]	15,460	[14,926 ; 16,035]	[15,442 ; 15,478]
BB-BB/DIU	9 642	[9 116 ; 10 229]	[9 624 ; 9 659]	15,436	[14,905 ; 16,007]	[15,418 ; 15,454]
ARAI-ARAI/DIU	9 776	[8 957 ; 10 416]	[9 753 ; 9 799]	15,497	[14,948 ; 16,074]	[15,478 ; 15,515]
DIU-DIU/ICA	9 778	[9 307 ; 10 287]	[9 763 ; 9 794]	15,501	[14,954 ; 16,048]	[15,483 ; 15,519]
ICA-Ica/DIU	9 784	[9 347 ; 10 282]	[9 768 ; 9 799]	15,497	[14,958 ; 16,061]	[15,479 ; 15,515]
DIU-DIU/ARAI	9 787	[9 049 ; 10 468]	[9 764 ; 9 810]	15,497	[14,961 ; 16,078]	[15,478 ; 15,516]
IEC-lec/BB	9 819	[9 329 ; 10 343]	[9 803 ; 9 835]	15,426	[14,891 ; 15,995]	[15,407 ; 15,444]
IEC-lec/ICA	9 853	[9 441 ; 10 268]	[9 840 ; 9 867]	15,534	[14,981 ; 16,096]	[15,515 ; 15,552]
PBO	9 880	[9 372 ; 10 399]	[9 864 ; 9 897]	15,167	[14,658 ; 15,688]	[15,150 ; 15,184]
ICA-IcaIEC	9 931	[9 533 ; 10 384]	[9 917 ; 9 944]	15,537	[14,999 ; 16,109]	[15,519 ; 15,555]
BB-BB/IEC	9 982	[9 434 ; 10 534]	[9 966 ; 9 999]	15,403	[14,861 ; 15,947]	[15,385 ; 15,421]
ARAI-ARAI/ICA	9 993	[9 269 ; 10 631]	[9 972 ; 10 015]	15,483	[14,934 ; 16,055]	[15,465 ; 15,502]
ICA-Ica/ARAI	10 030	[9 316 ; 10 675]	[10 009 ; 10 052]	15,477	[14,917 ; 16,025]	[15,458 ; 15,495]
ICA-Ica-BB	10 044	[9 544 ; 10 579]	[10 028 ; 10 060]	15,432	[14,892 ; 15,984]	[15,414 ; 15,450]
ARAI-ARAI/BB	10 050	[9 214 ; 10 736]	[10 026 ; 10 074]	15,435	[14,874 ; 16,001]	[15,417 ; 15,454]
BB-BB/ICA	10 123	[9 612 ; 10 655]	[10 107 ; 10 140]	15,413	[14,873 ; 15,959]	[15,395 ; 15,431]
BB-BB/ARAI	10 174	[9 329 ; 10 883]	[10 149 ; 10 199]	15,406	[14,863 ; 15,979]	[15,388 ; 15,425]

Tableau 87 : Profil homme, 74 ans, 150 mmHg – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
IEC-iec/DIU	7 586	[7 155 ; 8 048]	[7 571 ; 7 600]	9,009	[8,863 ; 9,167]	[9,004 ; 9,014]
DIU-DIU/IEC	7 592	[7 144 ; 8 073]	[7 577 ; 7 606]	9,012	[8,857 ; 9,165]	[9,007 ; 9,017]
DIU-DIU/BB	7 639	[7 104 ; 8 188]	[7 621 ; 7 656]	8,989	[8,841 ; 9,152]	[8,984 ; 8,994]
BB-BB/DIU	7 790	[7 236 ; 8 357]	[7 773 ; 7 808]	8,970	[8,824 ; 9,132]	[8,965 ; 8,975]
DIU-DIU/ICA	7 823	[7 377 ; 8 303]	[7 808 ; 7 838]	9,021	[8,868 ; 9,175]	[9,016 ; 9,027]
ICA-Ica/DIU	7 882	[7 447 ; 8 339]	[7 867 ; 7 897]	9,019	[8,874 ; 9,175]	[9,014 ; 9,024]
DIU-DIU/ARAI	7 901	[7 114 ; 8 574]	[7 878 ; 7 925]	9,016	[8,860 ; 9,197]	[9,011 ; 9,022]
ARAI-ARAI/DIU	7 955	[7 154 ; 8 638]	[7 932 ; 7 979]	9,016	[8,847 ; 9,188]	[9,010 ; 9,022]
IEC-iec/ICA	8 016	[7 628 ; 8 429]	[8 003 ; 8 029]	9,044	[8,886 ; 9,201]	[9,039 ; 9,049]
ICA-IcaIEC	8 084	[7 671 ; 8 528]	[8 070 ; 8 097]	9,048	[8,901 ; 9,208]	[9,043 ; 9,053]
IEC-iec/BB	8 092	[7 566 ; 8 626]	[8 076 ; 8 109]	8,958	[8,809 ; 9,118]	[8,953 ; 8,964]
ARAI-ARAI/ICA	8 251	[7 439 ; 8 917]	[8 229 ; 8 274]	9,009	[8,842 ; 9,188]	[9,003 ; 9,014]
BB-BB/IEC	8 258	[7 720 ; 8 822]	[8 241 ; 8 275]	8,942	[8,787 ; 9,094]	[8,937 ; 8,947]
ICA-Ica-BB	8 259	[7 763 ; 8 808]	[8 243 ; 8 276]	8,972	[8,825 ; 9,126]	[8,967 ; 8,977]
ICA-Ica/ARAI	8 280	[7 560 ; 8 896]	[8 258 ; 8 302]	9,004	[8,831 ; 9,176]	[8,999 ; 9,010]
ARAI-ARAI/BB	8 329	[7 452 ; 9 052]	[8 304 ; 8 354]	8,970	[8,799 ; 9,147]	[8,965 ; 8,976]
BB-BB/ICA	8 348	[7 843 ; 8 888]	[8 331 ; 8 365]	8,956	[8,807 ; 9,109]	[8,951 ; 8,961]
BB-BB/ARAI	8 457	[7 557 ; 9 183]	[8 431 ; 8 483]	8,947	[8,791 ; 9,132]	[8,942 ; 8,953]
PBO	8 616	[8 125 ; 9 147]	[8 600 ; 8 632]	8,771	[8,646 ; 8,902]	[8,767 ; 8,776]

Annexe H : Analyses de sensibilité du modèle

Tableau 88 : Hypothèse de persistance parfaite – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
IEC-lec/DIU	8 580	[8 137 ; 9 048]	[8 565 ; 8 594]	12,362	[12,027 ; 12,706]	[12,351 ; 12,373]
DIU-DIU/IEC	8 589	[8 125 ; 9 080]	[8 574 ; 8 604]	12,380	[12,038 ; 12,729]	[12,369 ; 12,391]
DIU-DIU/BB	8 665	[8 131 ; 9 237]	[8 648 ; 8 683]	12,349	[12,019 ; 12,713]	[12,338 ; 12,360]
DIU-DIU/ICA	8 849	[8 391 ; 9 334]	[8 834 ; 8 864]	12,386	[12,048 ; 12,731]	[12,375 ; 12,397]
BB-BB/DIU	8 885	[8 332 ; 9 453]	[8 867 ; 8 903]	12,308	[11,982 ; 12,660]	[12,297 ; 12,319]
DIU-DIU/ARAI	8 889	[8 123 ; 9 540]	[8 866 ; 8 912]	12,382	[12,041 ; 12,745]	[12,370 ; 12,394]
ICA-Ica/DIU	8 912	[8 474 ; 9 391]	[8 897 ; 8 926]	12,375	[12,042 ; 12,724]	[12,363 ; 12,386]
ARAI-ARAI/DIU	8 989	[8 152 ; 9 686]	[8 964 ; 9 014]	12,366	[12,019 ; 12,736]	[12,355 ; 12,378]
IEC-lec/ICA	8 991	[8 591 ; 9 409]	[8 978 ; 9 004]	12,399	[12,058 ; 12,746]	[12,387 ; 12,410]
IEC-lec/BB	9 032	[8 526 ; 9 545]	[9 016 ; 9 049]	12,301	[11,975 ; 12,652]	[12,290 ; 12,313]
ICA-IcaIEC	9 061	[8 669 ; 9 488]	[9 048 ; 9 075]	12,408	[12,072 ; 12,762]	[12,396 ; 12,419]
ICA-Ica/ARAI	9 213	[8 518 ; 9 842]	[9 192 ; 9 234]	12,355	[12,004 ; 12,695]	[12,344 ; 12,367]
ICA-Ica-BB	9 219	[8 736 ; 9 740]	[9 203 ; 9 235]	12,317	[11,981 ; 12,657]	[12,306 ; 12,328]
ARAI-ARAI/ICA	9 239	[8 416 ; 9 930]	[9 215 ; 9 262]	12,353	[12,004 ; 12,720]	[12,342 ; 12,365]
BB-BB/IEC	9 260	[8 709 ; 9 810]	[9 244 ; 9 277]	12,278	[11,941 ; 12,617]	[12,267 ; 12,289]
ARAI-ARAI/BB	9 308	[8 437 ; 10 054]	[9 283 ; 9 334]	12,310	[11,955 ; 12,669]	[12,299 ; 12,322]
BB-BB/ICA	9 373	[8 856 ; 9 905]	[9 356 ; 9 390]	12,287	[11,952 ; 12,623]	[12,276 ; 12,299]
BB-BB/ARAI	9 446	[8 586 ; 10 167]	[9 421 ; 9 471]	12,281	[11,948 ; 12,646]	[12,269 ; 12,292]
PBO	9 560	[9 024 ; 10 087]	[9 543 ; 9 576]	12,020	[11,721 ; 12,331]	[12,010 ; 12,030]

Tableau 89 : Réduction de l'impact du diabète – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
DIU-DIU/BB	7 745	[7 211 ; 8 304]	[7 728 ; 7 763]	12,332	[12,004 ; 12,693]	[12,321 ; 12,343]
DIU-DIU/IEC	7 835	[7 378 ; 8 318]	[7 820 ; 7 850]	12,360	[12,015 ; 12,706]	[12,349 ; 12,372]
IEC-Iec/DIU	7 886	[7 448 ; 8 352]	[7 871 ; 7 900]	12,355	[12,019 ; 12,701]	[12,344 ; 12,366]
BB-BB/DIU	7 901	[7 350 ; 8 456]	[7 884 ; 7 919]	12,306	[11,981 ; 12,665]	[12,295 ; 12,317]
DIU-DIU/ICA	8 055	[7 595 ; 8 536]	[8 041 ; 8 070]	12,368	[12,024 ; 12,708]	[12,357 ; 12,379]
ICA-Ica/DIU	8 153	[7 701 ; 8 618]	[8 138 ; 8 167]	12,363	[12,033 ; 12,715]	[12,351 ; 12,374]
DIU-DIU/ARAI	8 233	[7 420 ; 8 909]	[8 209 ; 8 257]	12,361	[12,024 ; 12,725]	[12,350 ; 12,373]
ARAI-ARAI/DIU	8 380	[7 549 ; 9 070]	[8 356 ; 8 405]	12,358	[12,010 ; 12,726]	[12,346 ; 12,370]
IEC-Iec/BB	8 418	[7 904 ; 8 938]	[8 401 ; 8 434]	12,291	[11,966 ; 12,644]	[12,280 ; 12,302]
IEC-Iec/ICA	8 456	[8 047 ; 8 876]	[8 443 ; 8 469]	12,393	[12,047 ; 12,743]	[12,381 ; 12,404]
ICA-IcaIEC	8 512	[8 111 ; 8 945]	[8 499 ; 8 526]	12,397	[12,067 ; 12,753]	[12,385 ; 12,408]
BB-BB/IEC	8 538	[7 992 ; 9 079]	[8 521 ; 8 555]	12,270	[11,940 ; 12,610]	[12,259 ; 12,281]
ICA-Ica-BB	8 543	[8 051 ; 9 082]	[8 526 ; 8 559]	12,301	[11,967 ; 12,636]	[12,290 ; 12,312]
BB-BB/ICA	8 601	[8 086 ; 9 122]	[8 584 ; 8 618]	12,282	[11,949 ; 12,619]	[12,271 ; 12,293]
ICA-Ica/ARAI	8 738	[7 987 ; 9 397]	[8 716 ; 8 761]	12,338	[11,984 ; 12,682]	[12,327 ; 12,350]
ARAI-ARAI/ICA	8 755	[7 950 ; 9 437]	[8 732 ; 8 779]	12,344	[11,998 ; 12,712]	[12,332 ; 12,355]
PBO	8 756	[8 241 ; 9 279]	[8 740 ; 8 772]	12,045	[11,744 ; 12,358]	[12,035 ; 12,055]
ARAI-ARAI/BB	8 761	[7 882 ; 9 496]	[8 735 ; 8 786]	12,299	[11,944 ; 12,660]	[12,288 ; 12,311]
BB-BB/ARAI	8 809	[7 892 ; 9 547]	[8 783 ; 8 835]	12,272	[11,937 ; 12,643]	[12,260 ; 12,284]

Tableau 90 : Augmentation du risque cérébro-cardiovasculaire – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
IEC-lec/DIU	15 448	[14 384 ; 16 520]	[15 413 ; 15 482]	11,965	[11,644 ; 12,292]	[11,954 ; 11,976]
DIU-DIU/BB	15 516	[14 439 ; 16 635]	[15 481 ; 15 552]	11,931	[11,614 ; 12,268]	[11,920 ; 11,942]
DIU-DIU/IEC	15 518	[14 401 ; 16 563]	[15 484 ; 15 552]	11,946	[11,606 ; 12,310]	[11,935 ; 11,958]
BB-BB/DIU	15 540	[14 463 ; 16 659]	[15 504 ; 15 575]	11,924	[11,609 ; 12,259]	[11,913 ; 11,935]
ICA-Ica/DIU	15 628	[14 562 ; 16 710]	[15 594 ; 15 663]	11,968	[11,651 ; 12,299]	[11,957 ; 11,979]
DIU-DIU/ICA	15 671	[14 567 ; 16 723]	[15 636 ; 15 706]	11,958	[11,620 ; 12,323]	[11,947 ; 11,970]
ICA-IcaIEC	15 695	[14 691 ; 16 732]	[15 661 ; 15 728]	12,004	[11,685 ; 12,344]	[11,993 ; 12,015]
IEC-lec/ICA	15 712	[14 624 ; 16 713]	[15 678 ; 15 745]	12,006	[11,662 ; 12,374]	[11,994 ; 12,017]
ARAI-ARAI/DIU	15 723	[14 394 ; 16 944]	[15 683 ; 15 764]	11,963	[11,610 ; 12,355]	[11,951 ; 11,975]
DIU-DIU/ARAI	15 724	[14 491 ; 16 947]	[15 685 ; 15 763]	11,954	[11,621 ; 12,316]	[11,943 ; 11,966]
IEC-lec/BB	15 842	[14 766 ; 16 945]	[15 807 ; 15 877]	11,903	[11,587 ; 12,237]	[11,892 ; 11,914]
ARAI-ARAI/ICA	15 913	[14 650 ; 17 143]	[15 874 ; 15 952]	11,959	[11,611 ; 12,314]	[11,948 ; 11,971]
BB-BB/IEC	15 918	[14 818 ; 17 019]	[15 884 ; 15 953]	11,880	[11,541 ; 12,247]	[11,869 ; 11,892]
ICA-Ica-BB	15 937	[14 827 ; 17 093]	[15 902 ; 15 972]	11,909	[11,568 ; 12,272]	[11,898 ; 11,921]
BB-BB/ICA	15 957	[14 856 ; 17 108]	[15 922 ; 15 992]	11,900	[11,561 ; 12,259]	[11,889 ; 11,911]
ICA-Ica/ARAI	15 983	[14 766 ; 17 135]	[15 945 ; 16 022]	11,939	[11,594 ; 12,320]	[11,927 ; 11,951]
ARAI-ARAI/BB	16 021	[14 744 ; 17 278]	[15 980 ; 16 062]	11,906	[11,549 ; 12,287]	[11,894 ; 11,918]
BB-BB/ARAI	16 044	[14 761 ; 17 276]	[16 005 ; 16 084]	11,889	[11,556 ; 12,259]	[11,878 ; 11,901]
PBO	16 993	[16 054 ; 17 997]	[16 961 ; 17 025]	11,358	[11,109 ; 11,611]	[11,350 ; 11,366]

Tableau 91 : Réduction de l'écart de prix journalier moyen pondéré – Moyenne des coûts (en Euros) et de l'efficacité (en survie) par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Evaluation des coûts totaux (en euros)			Evaluation de la survie (en années de vie)		
	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
ARAII-ARAII/DIU	8 205	[7 345 ; 8 902]	[8 181 ; 8 230]	12,344	[11,995 ; 12,709]	[12,332 ; 12,355]
DIU-DIU/BB	8 314	[7 504 ; 9 013]	[8 289 ; 8 338]	12,344	[12,006 ; 12,708]	[12,332 ; 12,356]
DIU-DIU/ARAII	8 314	[7 504 ; 9 013]	[8 289 ; 8 338]	12,344	[12,006 ; 12,708]	[12,332 ; 12,356]
ARAII-ARAII/BB	8 331	[7 444 ; 9 066]	[8 305 ; 8 357]	12,283	[11,929 ; 12,646]	[12,272 ; 12,295]
DIU-DIU/IEC	8 340	[7 863 ; 8 853]	[8 325 ; 8 356]	12,349	[12,007 ; 12,687]	[12,337 ; 12,360]
DIU-DIU/ICA	8 340	[7 863 ; 8 853]	[8 325 ; 8 356]	12,349	[12,007 ; 12,687]	[12,337 ; 12,360]
ICA-Ica/DIU	8 355	[7 898 ; 8 845]	[8 339 ; 8 370]	12,345	[12,018 ; 12,696]	[12,334 ; 12,356]
IEC-Iec/DIU	8 393	[7 949 ; 8 881]	[8 378 ; 8 408]	12,338	[12,004 ; 12,682]	[12,327 ; 12,349]
IEC-Iec/BB	8 486	[7 962 ; 9 032]	[8 468 ; 8 503]	12,272	[11,950 ; 12,625]	[12,261 ; 12,283]
BB-BB/ARAII	8 574	[7 624 ; 9 346]	[8 547 ; 8 601]	12,254	[11,921 ; 12,626]	[12,242 ; 12,265]
BB-BB/IEC	8 657	[8 080 ; 9 213]	[8 639 ; 8 674]	12,250	[11,919 ; 12,591]	[12,239 ; 12,261]
IEC-Iec/ICA	8 688	[8 276 ; 9 125]	[8 675 ; 8 701]	12,380	[12,034 ; 12,729]	[12,369 ; 12,392]
BB-BB/DIU	8 694	[8 122 ; 9 295]	[8 676 ; 8 713]	12,284	[11,962 ; 12,641]	[12,273 ; 12,295]
ICA-IcaIEC	8 762	[8 346 ; 9 228]	[8 748 ; 8 776]	12,384	[12,056 ; 12,739]	[12,372 ; 12,395]
ARAII-ARAII/ICA	8 858	[8 031 ; 9 559]	[8 835 ; 8 882]	12,331	[11,985 ; 12,702]	[12,320 ; 12,343]
ICA-Ica/ARAII	9 022	[8 280 ; 9 688]	[8 999 ; 9 045]	12,324	[11,970 ; 12,669]	[12,313 ; 12,336]
ICA-Ica-BB	9 131	[8 624 ; 9 692]	[9 114 ; 9 148]	12,281	[11,949 ; 12,616]	[12,270 ; 12,292]
BB-BB/ICA	9 229	[8 704 ; 9 781]	[9 212 ; 9 246]	12,262	[11,931 ; 12,597]	[12,251 ; 12,273]
PBO	9 510	[8 974 ; 10 037]	[9 494 ; 9 527]	12,020	[11,721 ; 12,331]	[12,010 ; 12,030]

Annexe I : Analyses exploratoires

Tableau 92 : Introduction des bithérapies en première ligne. Coût totaux moyens par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
DIU+IEC – T – T	8 720	[8 231 ; 9 220]	[8 704 ; 8 735]
IEC - IEC+DIU	8 725	[8 281 ; 9 214]	[8 710 ; 8 740]
DIU – DIU+IEC	8 762	[8 292 ; 9 269]	[8 747 ; 8 777]
DIU+BB – T – T	8 782	[8 228 ; 9 292]	[8 765 ; 8 799]
DIU – DIU+BB	8 835	[8 271 ; 9 425]	[8 817 ; 8 853]
BB – BB+DIU	8 960	[8 387 ; 9 562]	[8 942 ; 8 978]
DIU+ICa – T - T	8 983	[8 481 ; 9 477]	[8 967 ; 8 998]
DIU+ARAI – T - T	9 015	[8 291 ; 9 641]	[8 993 ; 9 036]
DIU – DIU+ICa	9 044	[8 568 ; 9 557]	[9 029 ; 9 060]
ICa – ICa+DIU	9 078	[8 624 ; 9 568]	[9 063 ; 9 094]
DIU – DIU+ARAI	9 093	[8 287 ; 9 791]	[9 069 ; 9 118]
BB+IEC - T-T	9 108	[8 601 ; 9 618]	[9 091 ; 9 124]
ARAI – ARAI+DIU	9 117	[8 259 ; 9 811]	[9 093 ; 9 142]
ICa+IEC – T - T	9 163	[8 690 ; 9 616]	[9 149 ; 9 178]
IEC - IEC+ICa	9 181	[8 768 ; 9 617]	[9 167 ; 9 194]
IEC – IEC+BB	9 216	[8 693 ; 9 762]	[9 199 ; 9 233]
ICa – ICa+IEC	9 255	[8 839 ; 9 721]	[9 241 ; 9 269]
ICa+ARAI – T - T	9 255	[8 604 ; 9 838]	[9 236 ; 9 275]
BB+ARAI – T - T	9 289	[8 480 ; 9 951]	[9 267 ; 9 312]
BB – BB+IEC	9 387	[8 811 ; 9 942]	[9 370 ; 9 404]
ARAI – ARAI+ICa	9 388	[8 558 ; 10 090]	[9 364 ; 9 411]
ICa – ICa+BB	9 419	[8 909 ; 9 981]	[9 402 ; 9 436]
ICa – ICa+ARAI	9 422	[8 678 ; 10 090]	[9 399 ; 9 445]
ARAI – ARAI+BB	9 461	[8 583 ; 10 193]	[9 435 ; 9 487]
BB – BB+ICa	9 507	[8 978 ; 10 060]	[9 490 ; 9 524]
PBO	9 560	[9 024 ; 10 087]	[9 543 ; 9 576]
BB – BB+ARAI	9 593	[8 652 ; 10 361]	[9 566 ; 9 620]

Tableau 93 : Introduction des bithérapies en première ligne. Années de vie moyennes par stratégie, percentiles et intervalles de confiance

Stratégies	Moyenne	Percentile 95%	Intervalle confiance 95%
DIU+IEC – T – T	12,438	[12,087 ; 12,794]	[12,426 ; 12,450]
IEC - IEC+DIU	12,338	[12,004 ; 12,682]	[12,327 ; 12,349]
DIU – DIU+IEC	12,341	[11,998 ; 12,686]	[12,330 ; 12,353]
DIU+BB – T – T	12,411	[12,069 ; 12,761]	[12,399 ; 12,422]
DIU – DIU+BB	12,308	[11,983 ; 12,670]	[12,297 ; 12,319]
BB – BB+DIU	12,284	[11,962 ; 12,641]	[12,273 ; 12,295]
DIU+ICa – T - T	12,442	[12,090 ; 12,797]	[12,430 ; 12,453]
DIU+ARAI – T - T	12,439	[12,081 ; 12,804]	[12,427 ; 12,451]
DIU – DIU+ICa	12,349	[12,007 ; 12,687]	[12,337 ; 12,360]
ICa – ICa+DIU	12,345	[12,018 ; 12,696]	[12,334 ; 12,356]
DIU – DIU+ARAI	12,344	[12,006 ; 12,708]	[12,332 ; 12,356]
BB+IEC - T-T	12,390	[12,043 ; 12,731]	[12,379 ; 12,402]
ARAI – ARAI+DIU	12,344	[11,995 ; 12,709]	[12,332 ; 12,355]
ICa+IEC – T - T	12,468	[12,119 ; 12,827]	[12,457 ; 12,480]
IEC - IEC+ICa	12,380	[12,034 ; 12,729]	[12,369 ; 12,392]
IEC – IEC+BB	12,272	[11,950 ; 12,625]	[12,261 ; 12,283]
ICa – ICa+IEC	12,384	[12,056 ; 12,739]	[12,372 ; 12,395]
ICa+ARAI – T - T	12,427	[12,081 ; 12,788]	[12,415 ; 12,439]
BB+ARAI – T - T	12,392	[12,044 ; 12,757]	[12,380 ; 12,404]
BB – BB+IEC	12,250	[11,919 ; 12,591]	[12,239 ; 12,261]
ARAI – ARAI+ICa	12,331	[11,985 ; 12,702]	[12,320 ; 12,343]
ICa – ICa+BB	12,281	[11,949 ; 12,616]	[12,270 ; 12,292]
ICa – ICa+ARAI	12,324	[11,970 ; 12,669]	[12,313 ; 12,336]
ARAI – ARAI+BB	12,283	[11,929 ; 12,646]	[12,272 ; 12,295]
BB – BB+ICa	12,262	[11,931 ; 12,597]	[12,251 ; 12,273]
PBO	12,020	[11,721 ; 12,331]	[12,010 ; 12,030]
BB – BB+ARAI	12,254	[11,921 ; 12,626]	[12,242 ; 12,265]

Annexe J : Tableau synthétique des déclarations publiques d'intérêt des membres du groupe de travail

Nom	Spécialité – Statut Adresse	DPI		
		Statut	Intérêts majeurs	Autres intérêts
Pr BAUMELOU Alain	Biostatistiques / santé publique Public Hôpital de la Pitié-Salpêtrière 83, boulevard de l'Hôpital 75751 PARIS CEDEX 13	Reçue le 20/02/2010	Institutions « Séminaires uro- nephro de la pitié » : budget de 50% de la part de tous les labos exposants dans les congrès	Expérimentateur non principal : SANOFI (Satavaptan), LEO PHARMA (Tinzaparine) Conseil : labo de prescription facultative, BAYER HEALTHCARE Auditeur congrès : ABBOTT (HTA), SHIRE (Nephrology) Parents salariés : frère (BOEHRINGER) médecin chef de projet jusqu'à mars 2012
		Reçue le 10/04/2012	Idem	Expert : BAYER SANTE FAMILIALE (oméprazole) Membre du board : SANOFI (vaptan et cabazitaxel) Expert étude observationnelle : GSK (orlistat) Parents salariés : frère (ALTIGAPHARMA) depuis mars 2012

Evaluation des classes de médicaments antihypertenseurs

Nom	Spécialité – Statut Adresse	DPI		
		Statut	Intérêts majeurs	Autres intérêts
Dr BEAUJARD Jérôme	Généraliste - Libéral 7, cours Aristide Briand 13580 LA FARE LES OLIVIERS	Reçue le 29/01/2010	RAS	Expérimentateur : étude DNP (ABA PHARMA)
Dr BELENFANT Xavier	Néphrologie – Public Centre Hospitalier Intercommunal André Grégoire Service de Néphrologie et d'Hémodialyse 56, boulevard de la Boissière 93105 MONTREUIL CEDEX	Reçue le 21/06/2010	Institutions « NEPHRONEST » : budget de 0,3% GSK, 0,17% TAKEDA, 3,3% NOVARTIS, 2,62% AMGEN « RENIF » 0,29% FRESENIUS	Intervenant congrès : ROCHE (diabète) Auditeur congrès : SANOFI (Congrès Néphrologie Toulouse)
		Recue le 30/03/2012	Institutions « NEPHRONEST » : AMGEN 10000€, SHIRE 500€, BAXTER 300€ « RENIF » : ASTRAZENECA 1500€, NEPHROCARE 1500€, AMGEN 6000€, ROCHE 26000€	Intervenant congrès : NOVARTIS (néphrologie)
Pr BLACHER Jacques	Cardiologue – Public Hôpital Hôtel Dieu Centre de Diagnostic et de Thérapeutique 1, place du Parvis Notre Dame 75004 PARIS	Reçue le 16/03/2010	Mb comité scientifique : étude Tell me (telmisartan) Intervenant congrès : tous les labos	Mb comités scientifiques : études HTA et environnement Proche salarié : Novartis (sœur secteur vente)
		Reçue le 01/12/2011	Intervenant congrès dans un cadre promotionnel : tous les labos Investigateur : étude Altitude (Aliskiren NOVARTIS)	Mb comités scientifiques : études HTA et environnement

Evaluation des classes de médicaments antihypertenseurs

Nom	Spécialité – Statut Adresse	DPI		
		Statut	Intérêts majeurs	Autres intérêts
Pr CHAMONTIN Bernard	Cardiologie – Public Hôpital Rangueil Service de Médecine Interne et Hypertension 1, avenue Poulhes - TSA 50032 31059 TOULOUSE CEDEX 09	Reçue le 14/12/2009	Coordonateur recherche clinique: FR-HTA (collaboration CHU Toulouse/SERVIER) Formateur : SERVIER (Advance), BOEHRINGER (Ontarget), NOVARTIS (blocage SRA et Aliskiren)	Proche salarié : SANOFI (enfant AR) Invitation congrès : ESH Milan (BMS), ESC Barcelone (BOEHRINGER)
		Recue le 20/12/2011		Investigateur principal : Fondation de recherche HTA (hyperaldostérionisme) Congrès : intervention non promotionnelle (ASTRAZENECA – HTA) et auditeur (SERVIER – congrès Milan)
Dr DENOLLE Thierry	Cardiologie - Libéral 1, rue Henri Dunant 35800 DINARD	Reçue le 19/01/2010	Intervenant congrès : SANOFI, BMS, SERVIER, BOEHRINGER, DAIICHI, NOVARTIS, IPSEN	Co-investigateur : étude Cozaar (MSD) et Amlor (DAICHI) Consultants, Invitation congrès internationaux : BAYER, SANOFI, BMS
		Reçue le 19/19/2011	Investigateur trithérapie HTA SANKYO	Participation congrès : SERVIER, NOVARTIS, SANOFI, EUTHERAPIE, SANKYO, BAYER, BOEHRINGER, BMS (congrès HTA non promotionnel) Parent salarié (intérim) : fille chef produit EXFORGE de 03/11 à 12/11 chez NOVARTIS

Evaluation des classes de médicaments antihypertenseurs

Nom	Spécialité – Statut Adresse	DPI		
		Statut	Intérêts majeurs	Autres intérêts
Dr FRIOCOURT Patrick	Gériatrie - Public Centre Hospitalier de médecine physique et de réadaptation Mail Pierre Charlot 41016 BLOIS CEDEX	Reçue le 15/12/2009	Intervenant Congrès : NOVARTIS (aliskiren et HTA) JANSSEN	Co-investigateur : Léo (Lovenox) Conseil ponctuel : SANOFI, EISAI (cardio) Invitations congrès : EISAI, NOVARTIS, SERVIER, LUNDBECK, JANSSEN Subvention institution : AMIB (JANSSEN)
		Reçue le 02/11/2011	RAS	Participation congrès : BAYER, SANOFI, NOVARTIS, SERVIER, LUNDBECK et EISAI (produit cardio hors HTA)
Pr GUEYFFIER François	Pharmacologue / Cardiologue Public CIC – Hôpital Louis Pradel 28, avenue Doyen Lépine 69677 BRON CEDEX	Reçue le 16/12/2009	Mb comité scientifique : étude SCALE (GSK)	Mb comité scientifique : observatoire Copaxone (SANOFI) Collaborateur étude : tous les labos dans différents sujets Conseil ponctuel : ERYTECH PHARMA (GT GRASPA)
		Recue le 13/01/2012		Subvention institution : centre d'investigation INSERM (CIC 220) : industries pharmaceutiques 35 à 50% en fonction des années

Evaluation des classes de médicaments antihypertenseurs

Nom	Spécialité – Statut Adresse	DPI		
		Statut	Intérêts majeurs	Autres intérêts
Pr HANON Olivier Pr HANON Olivier	Gériatrie - Public Hôpital Broca Service du Pr. Rigaud 54-56, rue Pascal 75013 PARIS	Reçue le 25/01/2010	Intervenant Congrès HTA, IC et Alzheimer : SANOFI (Aprovel), BOEHRINGER (telmisartan), SERVIER (preterax), MENARINI (Temerit), NOVARTIS (Rasilez) PFIZER, EISAI, BAYER, NEGMA, ASTRAZENECA, DAIICHI-SANKYO	Coordonateur : étude OSCAR Solvay pharma (Alzheimer) Co-investigateur : étude dans l'alzheimer (LILLY, WYETH, GSK, PFIZER) Conseil ponctuel : GT SANOFI (FA, IC) et BOEHRINGER (RCV) Auditeur Congrès cardio internationaux : SANOFI, SOLVAY, SERVIER, NOVARTIS Budget institution : EISAI 10% hôpital Broca
		Reçue le 23/02/2012		Consultant anticoagulants chez le sujet âgé (BMS, PFIZER, BAYER et BOEHRINGER) et antihypertenseurs chez le sujet âgé (NOVARTIS)
LAMIRAUD Karine	Economiste Professeur Assistant Département Economie ESSEC Business School Avenue Bernard Hirsch B.P. 50105 95021 CERGY	Reçue le 13/01/2010	RAS	RAS

Evaluation des classes de médicaments antihypertenseurs

Nom	Spécialité – Statut Adresse	DPI		
		Statut	Intérêts majeurs	Autres intérêts
Dr NICLOT Philippe	Neurologie - Public Centre hospitalier René Dubos 6, avenue de l'Ile de France - BP 79 95303 CERGY PONTOISE CEDEX	Reçue le 25/11/2009	RAS	RAS
		Recue le 15/03/2012	RAS	RAS
Dr THIEFFRY Ludovic	Généraliste - Libéral 171, rue du Général Leclerc 59 350 SAINT-ANDRE-LEZ- LILLE	Reçue le 21/01/2010	RAS	RAS
		Reçue le 02/12/2011	RAS	RAS

