



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique

Direction de l'Evaluation Médicale économique et de santé Publique

Service Evaluation du Médicament - Emmanuelle COHN-ZANCHETTA

Service de l'Evaluation Economique et de la Santé publique - Fabienne MIDY

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 octobre 2009.

© Haute Autorité de santé – 2010

Sommaire

ABREVIATIONS	4
1 Saisine	5
2 Définition	5
3 Le poids de l'HTA en France	6
3.1 <i>Sur le plan épidémiologique</i>	6
3.1.1 Prévalence / Incidence	7
3.1.2 Patients traités vs non traités pour leur hypertension artérielle	9
3.1.3 Contrôle de l'hypertension artérielle traitée	9
3.2 <i>Sur le plan économique</i>	10
4 Modalités de prise en charge thérapeutique de l'HTA en France	10
4.1 <i>Selon les recommandations HAS 2005</i>	10
4.1.1 Objectifs tensionnels	11
4.1.2 Choix des antihypertenseurs en première intention	11
4.1.3 Stratégie d'adaptation du traitement	12
4.2 <i>Selon les données de prescription</i>	13
4.3 <i>Selon les études réalisées auprès des prescripteurs</i>	13
5 Quoi de neuf depuis les recommandations HAS 2005 ?	15
5.1 <i>Nouvelles recommandations internationales sur la prise en charge des patients hypertendus</i>	15
5.1.1 HTA non compliquée	15
5.1.2 HTA compliquée	16
5.2 <i>Nouvelles données</i>	17
5.2.1 Publication de nouvelles données cliniques	17
5.2.2 Nécessité de comparer les classes au regard de critères autres que l'efficacité	18
5.3 <i>Nouveaux traitements médicamenteux</i>	19
5.3.1 Inhibiteur de la rénine	19
5.3.2 Les associations fixes d'antihypertenseurs	19
6 Plan de réalisation	20
6.1 <i>Objectifs du travail et format du rapport</i>	20
6.2 <i>Méthode de travail</i>	21
6.2.1 La méthode générale est celle de l'évaluation des technologies de santé.	21
6.2.2 Population et sous-population étudiées	21
6.2.3 Proposition de plan d'action – volet clinique	21
6.2.4 Proposition de plan d'action – volet économique	23
6.3 <i>Calendrier prévisionnel de réalisation</i>	26
<i>Annexe 1 : Médicaments disponibles sur le marché</i>	27
<i>Annexe 2 : Base documentaire</i>	34
<i>Annexe 3 : Méthode d'analyse sur la base de données EGB</i>	35

Abréviations

Abréviations	Libellé
HTA	Hypertension artérielle
PAS	Pression Artérielle Systolique
PAD	Pression Artérielle Diastolique
CV	Cardio-vasculaire
RCV	Risque cardio-vasculaire global
FDR-CV	Facteur de risque cardio-vasculaire
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
ARA II ou sartans	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
Ica	Inhibiteur calcique
BB	Bêta-bloquant
D	Diurétique
EIM	Epaisseur Intima-média
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
AVC	Accident Vasculaire Cérébral (constitué ou transitoire)
IDM	Infarctus du Myocarde
AOMI	Artériopathie Oblitérantes des Membres Inférieurs
MAPA	Monitoring ambulateur de la pression artérielle

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 donc initié ce travail en 2008 par l'évaluation de l'intérêt relatif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (ARA II ou sartans), avec la réalisation d'une fiche Bon Usage du Médicament, relative aux « inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée » publiée en octobre 2008. La fiche conclut que les IEC et les sartans 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 sartans étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé de prescrire un IEC en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC.

La HAS poursuit ce travail en élargissant l'évaluation à l'ensemble des classes médicamenteuses de l'hypertension artérielle (HTA) essentielle dans le cadre de la prévention cardiovasculaire (prévention primaire et secondaire). Les principaux éléments qui justifient ce travail d'actualisation sont détaillés dans cette note de cadrage :

- Les évolutions démographiques et épidémiologiques des prochaines années conduiront à une progression de la demande de soins notamment dans le domaine cardiovasculaire.
- La population d'hypertendus est quantitativement importante (environ 13 à 14 millions de patients) et les dépenses associées élevées (2,2 milliards d'euros par an).
- L'évaluation des traitements médicamenteux de l'HTA est nécessaire au regard : de la publication de recommandations internationales adoptant une hiérarchisation des classes médicamenteuses en première intention, de la publication de nouvelles données cliniques et de la prise en compte dans l'évaluation de nouvelles dimensions (l'efficacité, l'observance, les effets secondaires) et de la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

2 Définition

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).

Depuis quelques années, le concept de « pré-HTA » lorsque la PAS est comprise entre 120 et 139 mmHg et la PAD entre 80 et 89 mmHg, est apparu (JNC version 7¹).

L'HTA peut témoigner de la présence d'une maladie sous-jacente (dite HTA secondaire, 10% des cas)². Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, on parle d'HTA essentielle. Seule l'HTA essentielle sera abordée dans ce travail.

¹ The seventh report of the joint national committee prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560-71.

² Recommandation HAS 2005. 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 (régilisse, ecstasy, amphétamines, cocaïne) ; coarctation de l'aorte (passée inaperçue dans l'enfance).

L'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire (FDR-CV). La relation entre le niveau de PAS et de PAD et le risque de survenue d'un d'AVC ou d'un événement coronaire est bien établie³. La recommandation HAS de 2005 notait, d'après diverses sources, que la PAS est le composant de la pression artérielle qui prédit le mieux le risque cardiovasculaire, en particulier chez le sujet de plus de 60 ans. De même, la PAD serait associée au risque cardiovasculaire ainsi qu'au risque de démence chez l'hypertendu de moins de 60 ans.

L'HTA serait à l'origine de 20% des décès cardiovasculaires chez l'homme et de 24% chez la femme (2^{ème} cause de mortalité après le tabac). En 2005, avec près de 150 000 décès, les maladies cardio-vasculaires ont représenté 29% de l'ensemble des décès en France, soit la deuxième cause de mortalité dans la population générale.

3 Le poids de l'HTA en France

3.1 Sur le plan épidémiologique

Plusieurs études épidémiologiques de l'HTA en France ont été identifiées, 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 France : prévalence et incidence ; couverture thérapeutique de la population hypertendue et contrôle de la pression artérielle dans la population hypertendue traitée.

Les trois principales sources de données en population générale sont les études MONICA (données 1985 et 1989, 3 départements métropolitains, 35-74 ans)⁴, MONA LISA⁵ (données 2005-2007, 3 départements métropolitains, 35-74 ans) et ENNS⁶ (données 2006, France métropolitaine, 18-74 ans)⁷. Seules les deux études les plus récentes seront présentées dans le cadre de cette note.

Les trois principales études en population spécifique sont les études IHPAF⁸, menée en médecine du travail (données 1997-98), PHARE menée en cabinet médical (données 1994 et 1999) et une étude réalisée par Cegedim sur le panel THALES à la demande de la HAS (données 2006).

³ Cardiologie et maladies vasculaires. Société française de cardiologie. Elsevier Masson 2007.

⁴ Marques-Vidal P et al. change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. Eur J Epidemiol 2004 ; 19 : 25-32

⁵ Etat des lieux de l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude MONA LISA. BEH thématique 49-50 / 16 décembre 2008 : 483

⁶ ENNS : Etude nationale nutrition santé. Cette étude avait pour objectif principal de décrire les apports alimentaires, l'activité physique et l'état nutritionnel d'un échantillon d'adultes (18-74 ans) et d'enfants (3-17 ans) résidant en France métropolitaine en 2006. Les objectifs secondaires étaient de décrire les principaux facteurs de risques cardiovasculaires en population adulte, ainsi que l'exposition de la population à certains métaux lourds et pesticides.

⁷ Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. BEH thématique 49-50 / 16 décembre 2008 : 478

⁸ L'étude IHPAF (Incidence de l'Hypertension dans la Population Active Française) a visé à apporter des données épidémiologiques sur l'hypertension artérielle (HTA) chez les personnes en activité professionnelle. Son deuxième objectif était de conduire des recherches sur les différents facteurs de risque modifiables. Une cohorte de près de 30 000 salariés a été constituée durant la période 1997-1998 par 50 médecins du travail. Au total, 17 359 hommes et 12 267 femmes ont participé à l'étude et 21 566 ont finalement été inclus dans le suivi pour étudier l'incidence annuelle brute de l'HTA.

3.1.1 Prévalence / Incidence

► Prévalence en France métropolitaine

La prévalence de l'HTA en France métropolitaine, définie par une PAS \geq 140 mmHg ou une PAD \geq 90 mmHg ou la nécessité d'une prise d'un médicament à action antihypertensive, observée dans les études en population générale (tableau 1) est de :

- 34% chez les hommes et 28% chez les femmes (31% au total) dans l'étude ENNS (18-74 ans ; mesure sur la base d'une visite) ;
- 47% chez les hommes et 35% chez les femmes dans l'étude MONA LISA (35-74 ans ; mesure sur la base d'une visite).

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						
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

Dans les deux études, on observe que la prévalence augmente fortement avec l'âge et qu'elle touche davantage les hommes. Une analyse plus fine des données sera réalisée afin de discuter les différences entre ces deux études (méthodologie, population, résultats).

L'étude MONA LISA apporte des informations sur la variabilité de la prévalence de l'HTA, de son traitement et de son contrôle au niveau géographique puisqu'elle recueille les données dans trois centres : la communauté de communes de Lille et les départements du Bas-Rhin et de la Garonne. On observe une prévalence plus forte à Lille et à Strasbourg (47% et 54% chez les hommes ; 42% et 37% chez les femmes) qu'à Toulouse (41% chez les hommes ; 25% chez les femmes).

En appliquant les taux de prévalence observés dans les deux études ENNS et MONA LISA aux derniers chiffres de population publiés par l'INSEE pour 2009, on estime la prévalence de l'HTA à 12 millions de personnes entre 34 et 74 ans et 13 millions entre 18 et 74 ans.

La seule donnée d'incidence en population générale identifiée est issue de l'enquête sur le panel THALES, réalisée auprès de 1 300 médecins de ville. L'incidence annuelle de l'HTA en médecine de ville, extrapolée sur la base de 56 000 médecins généralistes est de 1,7 million en 2006 contre 1,9 million en 2004 et 2005 (CSD-Th@les 2007).

L'enquête IHPAF a estimé l'incidence de l'HTA dans une population de 17 500 salariés adultes⁹ non hypertendus au moment de l'inclusion. L'incidence à un an, mesurée sur une visite, est de 6,21% chez les hommes et 3,06% chez les femmes. Elle est ramenée à 3,04% chez les hommes et 1,34% chez les femmes sur la base de deux visites.

► Prévalence dans les DOM

Dans les DOM la prévalence de l'HTA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Ceci peut être en partie expliqué par une prévalence importante de l'obésité chez les femmes.

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 visites¹⁰.

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 hypertendus¹¹.

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%, $p < 0,001$). Cette différence se confirme après ajustement sur les différences d'âge, d'IMC, de niveaux d'étude¹².

► Comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaires associés

L'HTA peut être associée à d'autres FDR cardiovasculaires et/ou compliquée par la présence de comorbidités, en particulier cardiovasculaires et rénales. Certains de ces éléments sont à prendre en compte dans le choix des prescriptions.

Les différents FDR-CV associés identifiés dans la recommandation HAS 2005 sont :

- l'âge, supérieur à 50 ans chez l'homme et à 60 ans chez la femme,
- les antécédents familiaux d'accidents cardio-vasculaires précoces,
- une dyslipidémie,
- le diabète,
- le tabagisme.

D'autres paramètres sont à prendre en compte dans la décision de prise en charge :

- l'obésité abdominale
- une consommation excessive d'alcool,
- l'absence d'activité physique régulière

L'HTA peut être compliquée par

- l'atteinte d'un organe cible (cœur, rein)
- des maladies cardiovasculaires associées

⁹ L'âge moyen est de 41,8 ans pour les hommes et 43,5 ans pour les femmes.

¹⁰ Atallah A. et al. Prévalence et prise en charge de l'hypertension artérielle en Guadeloupe, France. BEH thématique 49-50 / 16 décembre 2008 : 486.

¹¹ S. Merle Prévalence de l'hypertension artérielle en population générale à la Martinique. Arterial-hypertension prevalence in the general population of Martinique. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique. Volume 57, numéro 1 : 17-23 (février 2009)

¹² Inamo J. 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 thématique 49-50 / 16 décembre 2008 : 489.

L'enquête PRATIK¹³, réalisée en France auprès d'un échantillon de plus de 3 000 médecins généralistes entre septembre 1999 et mai 2000, permet d'estimer la proportion de patients avec une HTA non compliquée parmi les patients traités¹⁴. Sur l'échantillon de 14 000 patients inclus, le taux de patients traités pour HTA sans autre FDR-CV¹⁵ est de 18.5% ; 49.4% ont un ou deux FDR-CV associés ; 32.1% ont plus de 2 FDR-CV, ou une atteinte d'un organe cible (HVG, ...) ou une pathologie cardiovasculaire (antécédent d'IDM, de pontage coronarien, d'angioplastie ou d'angor traité).

L'enquête THALES (données 2006 sur les médecins généralistes) indique que 19% des hypertendus sont obèses, 14% ont un diabète de type 2 associé, 38% ont une dyslipidémie, 10% ont une pathologie coronaire (IDM, angor), 4% ont eu un AVC et 4% ont une artérite.

Dans l'étude PHENOMEN¹⁶, plus ancienne et portant sur 16 358 hypertendus, 60% des patients avaient une dyslipidémie, 19% un tabagisme et 16% un diabète.

3.1.2 Patients traités vs non traités pour leur hypertension artérielle

Les données sont concordantes entre les deux études ENNS et MONA LISA (tableau 1) sur la proportion d'hypertendus connaissant leur état : 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 traités 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 (tableau 1).

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 hypertendus¹⁷. Parmi ces 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%¹⁸.

3.1.3 Contrôle de l'hypertension artérielle traitée

La proportion de patients pour lesquels l'HTA n'est pas normalisée malgré un traitement est élevée.

Le contrôle de l'HTA (tableau 1), défini par une PAS<140mmHg et une PAD<90mmHg, 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, sans que l'on ait actuellement des éléments explicatifs de ces variations. Dans l'enquête PHARE en 1999, 31% des patients traités étaient normalisés.

¹³ Amar J et al. Hypertension in high-risk patients : beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *Journal of Hypertension* 2002, 20: 779-784.

¹⁴ Les patients inclus ont entre 30 et 74 ans. L'hypertension est définie par une PA d'au moins 140/90 mmHg à deux ou plus consultations.

¹⁵ Facteurs de risque : âge (plus de 55 ans pour les hommes, 65 ans pour les femmes), être en surpoids (IMC>30kg/m²), fumeur, cholestérol supérieur à 6.5 mmol/l.

¹⁶ Mounier-Vehier C et al (2002). Management of essential arterial hypertension and cardiovascular risk levels.

Observation in general medicine: national PHENOMEN study. Evaluation and stratification of cardiovascular risk based on the 2000 Anaes recommendations in a population of hypertensive patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95(7-8):667-72.

¹⁷ Radi S et al. One-year hypertension incidence and its predictors in a working population : the IHPAF Study. *Journal of Human Hypertension* (2004) 18, 487-494.

¹⁸ Chamontin B et al (2000) Où en est la prise en charge de l'HTA en France en 1999 ? *Le journal faxé du cardiologue*.

3.2 Sur le plan économique

L'ensemble des éléments présentés ici sont extraits d'une analyse des données de la CNAMTS pour l'année 2006 (Samson 2007¹⁹).

En 2006, 16% des personnes relevant du régime général ont sollicité le remboursement d'un médicament de l'HTA au remboursement. Cette prévalence s'élèverait à 23% chez les plus de 20 ans et à 30% chez les plus de 35 ans. 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 2006²⁰, soit un accroissement de 22,4% sur la période 2000-2006²¹.

Le montant remboursé annuel moyen pour la prise en charge médicamenteuse du risque cardiovasculaire global (RCV) 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 correspondent à des données plus anciennes, estimant le coût de traitement de l'HTA en 2000 (Données Panel Thalès)²². 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 (risque cardiovasculaire) que le niveau de PA.

4 Modalités de prise en charge thérapeutique de l'HTA en France

En 2009, plus de 80 monothérapies et 35 associations fixes d'antihypertenseurs sont disponibles sur le marché (cf. annexe 1).

4.1 Selon les recommandations HAS 2005

Le but du traitement antihypertenseur est de réduire la mortalité totale et cardiovasculaire et de prévenir la survenue d'événements cardiaques et/ou vasculaires : AVC constitué ou transitoire, démence vasculaire, insuffisance coronaire, IDM et insuffisance cardiaque, AOMI et insuffisance rénale.

L'HTA n'est qu'un des FDR cardiovasculaires ; ainsi, la prise en charge du patient hypertendu repose à la fois sur le contrôle de la pression artérielle et le niveau de RCV et la gestion des FDR-CV associés.

¹⁹ Etude 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 (Bétabloquants) ; 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.

²⁰ 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 favorables qui justifient leur prescription pour d'autres raisons: cardiomyopathies ischémiques, infarctus aigu du myocarde, décompensation cardiaque, troubles du rythme.

²¹ Le taux de croissance annuel moyen est de +3,4%, dont 0,9 point lié au vieillissement.

²² Tibi-Levy Y et al. The cost of treating high blood pressure in general practice in France. Eur J Health Econ (2008) 9:229-236.

4.1.1 Objectifs tensionnels

Les objectifs tensionnels de l'HTA essentielle non compliquée sont une PAS inférieure à 140 mmHg et une PAD inférieure à 90 mmHg.

Chez le patient diabétique, l'objectif tensionnel est une PA < 130/80 mmHg.

Chez le patient insuffisant rénal, l'objectif est une PA < 130/80 mmHg et une protéinurie < 0,5 g/j.

4.1.2 Choix des antihypertenseurs en première intention

La HAS (HAS 2005) recommande en première intention²³ dans l'HTA essentielle non compliquée cinq classes d'antihypertenseurs qui ont démontré leur efficacité en termes de réduction globale de la mortalité/morbidité cardiovasculaire : les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques (ICa), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II ou sartans). Les autres classes n'ont pas démontré de bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire : alpha-bloquants ; antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs périphériques.

Les inhibiteurs de la rénine n'avaient pas l'AMM en 2005 et n'ont donc pas été intégrés à cette recommandation.

Il est recommandé 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.

Il n'y avait pas, en 2005 de donnée permettant de privilégier une classe d'antihypertenseur en première intention sur des arguments cliniques. Le choix du traitement est fonction des indications préférentielles de certaines classes dans des situations cliniques particulières (Tableau 2), de l'existence de comorbidités contre-indiquant certains antihypertenseurs et de la tolérance aux différentes molécules.

La HAS recommandait également de prendre en compte les coûts relatifs des traitements et de leur surveillance (en particulier, faible coût journalier des diurétiques).

²³ Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

Tableau 2 : Choix du traitement antihypertenseur de première intention en cas de situations particulières

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 ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie diabétique (type 2) à partir du stade de microalbuminurie	ARA II ou IEC Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie non diabétique	IEC ou ARA II 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 ARA II (en cas d'intolérance IEC) Bêtabloquant Antialdostérone (aux stades III et IV de la NYHA)
Hypertrophie ventriculaire gauche	ARA II Diurétique thiazidique
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	Diurétique thiazidique Diurétique thiazidique et IEC

Source : HAS 2005

4.1.3 Stratégie d'adaptation du traitement

Après 4 semaines d'un traitement initial, une adaptation du traitement est recommandée :

- en cas de réponse insuffisante au traitement (baisse de PAS > 10 % de la PAS initiale mais persistance de la PA au-dessus des objectifs tensionnels) avec une bonne tolérance : augmentation des doses ou bithérapie ;
- en cas d'absence de réponse (baisse de la PAS < 10 % de la PAS initiale) ou en cas d'effets indésirables : changement de classe thérapeutique.

En pratique, les associations préférentielles suivantes sont recommandées :

- BB et diurétique thiazidique ;
- diurétique thiazidique et IEC (ou diurétique thiazidique et ARA-II) ;
- BB et ICa de type dihydropyridine ;
- ICa et IEC (ou ICa et ARA-II) ;
- ICa et diurétique thiazidique.

L'étape ultérieure est le recours à une trithérapie antihypertensive devant comprendre un diurétique thiazidique.

4.2 Selon les données de remboursement

Selon la CNAMTS (**Tableau 3**), les prescriptions médicamenteuses de l'HTA se sont fortement modifiées entre 2000 et 2006 (Samson 2007) : d'une part, davantage de patients ont été traités par au moins deux classes de médicaments (61% *versus* 55%)²⁴ ; d'autre part, le recours aux ARA II a fortement progressé (36,7% *versus* 19,8%). Sur la même période, le pourcentage de patients traités par IEC est passé de 33% à moins de 29%. L'évolution des autres antihypertenseurs (diurétiques, bêtabloquants et ICa) a été relativement stable sur la période.

La CNAMTS n'a pas publié, à ce jour, de donnée permettant d'estimer l'impact de la publication de la fiche BUM sur l'intérêt relatif des IEC et des Sartans.

Tableau 3 : proportion de patients traités par un antihypertenseur entre 2000 et 2006

% de patients traités au moins une fois dans l'année par cette classe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
ARA II (seul ou association)	19,8	23	25,5	28,3	31,9	34,9	36,7
IEC (seul ou association)	33,3	31,3	31,2	30	29,9	29	28,7
Diurétiques	53,4	53,4	53,6	54,2	54,4	54,3	54,7
Bêtabloquants	39,1	39,2	39,5	39,5	39,7	39,1	38,9
ICa	29	29,8	29	28,8	28,7	28,7	29

Source : Samson 2007

4.3 Selon les études réalisées auprès des prescripteurs

L'enquête Thales²⁵ observe l'accroissement des prescriptions d'ARA II chez les médecins généralistes (**Tableau 4**) et les cardiologues de ville (**Tableau 5**). Pour les généralistes, la prescription d'ARA II, seuls ou en association fixe, a progressé respectivement de 24% et 26%. C'est la seule classe dont la part dans les prescriptions globales progresse ; toutes les autres restent stables (ICa) ou diminuent (IEC, BB, diurétiques). Chez les cardiologues de ville, les prescriptions d'ARA II seuls ou associés sont les seules à présenter une progression (+7%). Les prescriptions d'ICa ont chuté de 22%, celles de diurétiques de 13%, celles d'IEC ont chuté de 9% pour les IEC seuls et de 21% pour les IEC associés.

²⁴ Cette évolution est cohérente avec les recommandations de la HAS qui préconisent de recourir en deuxième intention aux bithérapies, voire aux polythérapies, si le niveau tensionnel est encore élevé (HAS 2005).

²⁵ Les prescriptions d'antihypertenseurs chez les médecins généralistes ont globalement progressé de 9% entre 2004 et 2006, avec une progression de plus de 8% de la prévalence de leurs patients hypertendus. Concernant les cardiologues de ville, les prescriptions liées à l'HTA ont diminué de 9% sur la même période.

Tableau 4 : Evolution des prescriptions des médecins généralistes chez les patients avec une première prescription pour HTA

	Année 2004		Année 2006		Evolution 2004-2006
	Nombre	% PdM	Nombre	% PdM	
IEC Seuls	6 003 827	10,3	6 043 596	9,5	0,66
IEC Combinés	2 838 451	4,9	2 697 012	4,3	-4,98
AAII Seuls	7 001 986	12,1	8 802 737	13,9	+ 25,72
AAII Associés	6 514 411	11,2	8 074 812	12,7	+ 23,95
INHIBITEURS CALCIQUES	10 433 540	18,0	11 513 994	18,1	10,36
BETA-BLOQUANTS	10 889 460	18,8	11 636 836	18,3	6,86
DIURETIQUES	8 553 276	14,7	8 654 631	13,6	1,18
CENTRAUX	3 776 442	6,5	3 726 422	5,9	-1,32
Associations MICRODOSEES*	2 028 316	3,5	2 293 391	3,6	13,07
TOTAL	58 039 709	100,0	63 443 431	100,0	+ 9,31

Source : enquête Thales 2007

Tableau 5 : Evolution des prescriptions des cardiologues de ville chez les patients avec une première prescription pour HTA

	Année 2004		Année 2006		Evolution 2004-2006
	Nombre	% PdM	Nombre	% PdM	
IEC Seuls	770 792	11,6	700 748	11,6	-9,09
IEC Combinés	251 897	3,8	199 671	3,3	-20,73
AAII Seuls	614 165	9,2	656 140	10,9	6,83
AAII Associés	533 238	8,0	571 367	9,5	7,15
INHIBITEURS CALCIQUES	1 419 477	21,3	1 102 175	18,3	-22,35
BETA-BLOQUANTS	1 440 699	21,6	1 379 361	22,9	-4,26
DIURETIQUES	1 103 055	16,5	957 395	15,9	-13,21
CENTRAUX	381 494	5,72	314 634	5,22	-17,53
Associations MICRODOSEES	151 401	2,27	146 140	2,42	-3,47
TOTAL	6 666 217	100,0	6 027 631	100,0	- 9,6

Source : enquête Thales 2007

L'enquête Thales et les données issues des fichiers de l'assurance maladie ne travaillent pas sur les mêmes données et il est difficile de comparer les deux sources. Par exemple, le pourcentage de patients sous diurétique est de 20% dans Thales, mais ne comptabilise que les monothérapies. Ce pourcentage est de 55% dans les données CNAMTS en retenant tous les patients ayant reçu une prescription de diurétique, sans distinguer monothérapie et plurithérapie. Autre différence : l'enquête Thalès analyse les prescriptions chez des patients nouvellement traités pour HTA, alors que les données de la CNAMTS concernent tous les patients hypertendus. D'autres données Thalès plus anciennes (données 2000) portant sur la totalité des patients hypertendus en médecine générale indiquaient que 60% des patients hypertendus étaient sous diurétiques, ce qui est cohérent avec les données CNAMTS²⁶. Ces données semblent indiquer que la prescription des diurétiques intervient plutôt en seconde intention et en bithérapie. Cette hypothèse semble confirmée par les données sur les bithérapies prescrites.

Dans l'enquête MONA LISA on observe un taux de traitement par monothérapie de 47% parmi les patients traités par médicaments au cours des 15 jours précédents (contre 39% dans les données de remboursement et 60% dans l'enquête Thales, échantillon médecin généraliste). Ensuite, 34% reçoivent une bithérapie (29% dans Thales) et 19% au moins trois classes médicamenteuses (8% dans Thales).

Les bithérapies les plus fréquentes dans MONA LISA sont les associations ARAll et diurétiques (33%), les BB et diurétiques (18%) et les IEC et diurétiques (16%).

Les bithérapies les plus fréquentes dans Thales sont les associations ARAll et ICa (11%), les BB et diurétiques (9%), les BB et ARAll associés (9%), enfin les ICa+diurétiques (7%) et les BB et ARAll seuls (7%)

5 Quoi de neuf depuis les recommandations HAS 2005 ?

5.1 Nouvelles recommandations internationales sur la prise en charge des patients hypertendus

Les recommandations internationales se rejoignent toutes sur le fait que la prise en charge des patients hypertendus reposent sur une prise en charge globale associant conseils-hygiéno-diététiques et un traitement anti-hypertenseur en fonction des niveaux de PA et du risque cardiovasculaire des patients. Elles présentent en revanche des différences plus ou moins marquées sur le choix des classes à privilégier en première intention.

5.1.1 HTA non compliquée

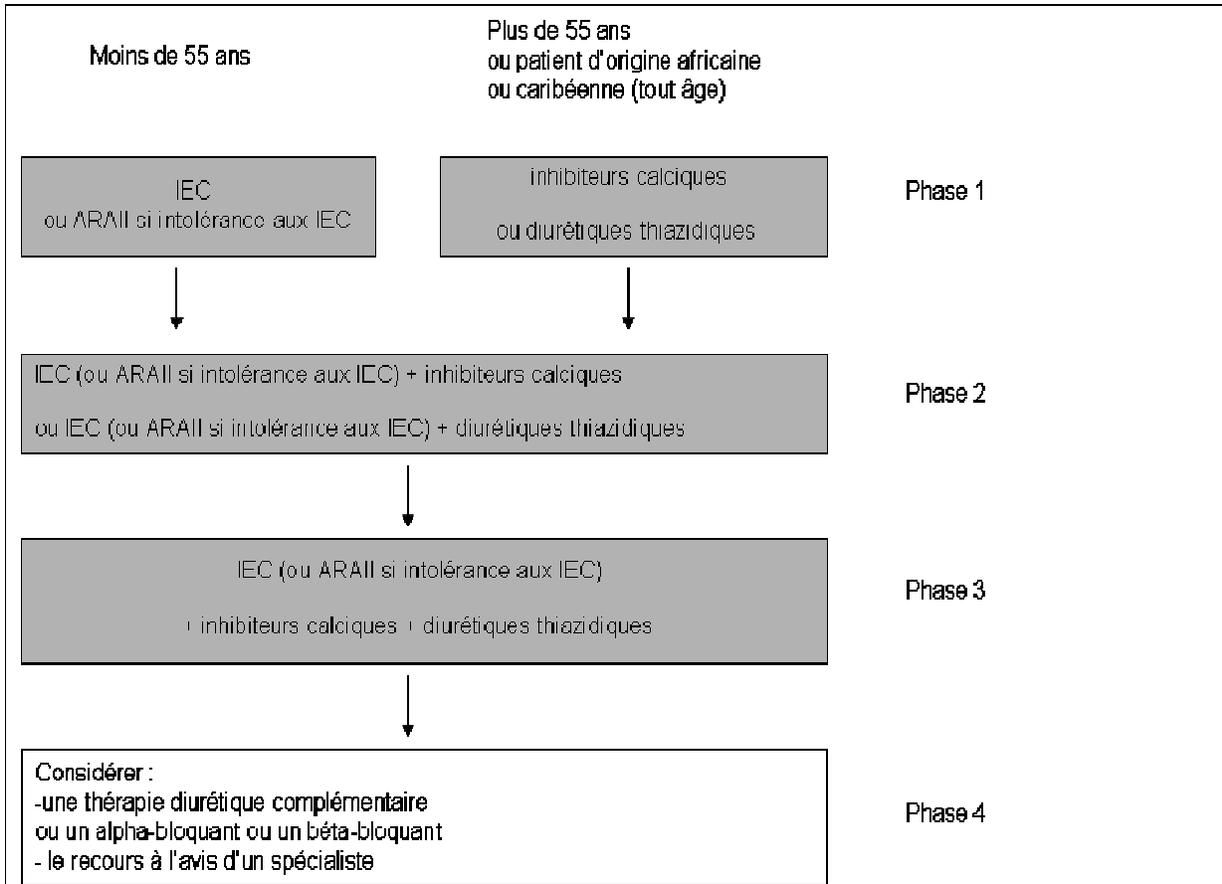
Un premier groupe de recommandations qui proposent une hiérarchisation dans le choix thérapeutique de première intention a été identifié. Ainsi, le NICE définit un algorithme de prescription par palier présenté dans la figure 1 ci-dessous (NCCCC 2006, NICE 2006).

A partir de l'évaluation clinique et médico-économique réalisée par le NCC-CC (*National Collaborating Centre for Chronic Condition*), le NICE recommande en première intention de privilégier les ICa ou les diurétiques thiaziques, sauf pour les patients de moins de 55 ans pour lesquels les médicaments du système rénine-angiotensine sont préférables (IEC ou ARAll si non tolérance). Les BB ne sont pas recommandés²⁷.

²⁶ Tibi-Levy Y et al. The cost of treating high blood pressure in general practice in France. Eur J Health Econ (2008) 9:229-236.

²⁷ Selon l'analyse faite par le NICE des essais comparatifs, les bêta-bloquants sont en général moins performants que leurs comparateurs en termes d'événements cardiovasculaires majeurs évités, en particulier les AVC.

Figure 1 : Algorithme de prise en charge pour une HTA nouvellement diagnostiquée



Source : National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006, NICE 2006

Le choix de ces molécules en première intention (diurétiques thiazidiques et ICa chez les plus de 55 ans et les noirs et des IEC chez les moins de 55 ans) a été repris dans les recommandations du SIGN 2007 (UK) ainsi que dans celles du WHO 2007. En Suisse (2007), ces deux classes sont également recommandées en première intention.

Un second groupe de recommandations se concentre sur l'utilisation des diurétiques thiazidiques en première intention : les recommandations du CADTH 2007 (Canada), de l'ICSI 2006-2008 (Etats-Unis), du SBU 2004 (Suède), du JNC7-NIH 2004 (Etats-Unis), du BMCA 2008 (Royaume-Uni) et du New-Zealand Guidelines group (Nouvelle-Zélande).

Enfin, le troisième groupe ne propose pas de stratégie hiérarchisée. Le NFHA 2008 (Australie) recommande quatre classes d'antihypertenseurs en première intention : diurétiques thiazidiques, IEC, ARA II et ICa. Les recommandations de l'ESC et l'ESH 2007 recommandent les cinq classes d'antihypertenseurs sans hiérarchisation de même que dans les recommandations de la HAS 2005.

Une actualisation des recommandations américaines était prévue en 2008 ou au plus tard 2009. Elle devrait intégrer des données récentes concernant des différentiels de protection d'organes cibles selon les classes pharmaco-thérapeutiques d'anti-hypertenseurs et, par ailleurs, reléguer les bêtabloquants à la deuxième intention. A ce jour, cette actualisation n'est pas publiée.

5.1.2 HTA compliquée

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

- en prévention primaire : le diabète, l'atteinte rénale, les patients âgés, les femmes enceintes et les patients d'origine africaine ;

- 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 et l'atteinte rénale.

Les recommandations internationales sont en accord avec les recommandations de la HAS 2005 dans le traitement des patients en post-IDM (BB et IEC), et dans le traitement des patients diabétiques ou avec une atteinte rénale (IEC et ARA II). En revanche, des différences ont été constatées sur le choix des antihypertenseurs dans les autres situations. Ces différences devront faire l'objet d'une étude.

5.2 Nouvelles données

5.2.1 Publication de nouvelles données cliniques

Bêtabloquants : trois méta-analyses (Bangalore 2007²⁸, Bradley et Wiysonge 2007²⁹, Lindholm 2005³⁰) ont récemment conclu que les données disponibles ne permettaient pas de justifier l'utilisation des bêtabloquants en première intention chez les patients avec HTA non compliquée. Bangalore préconise que les recommandations soient modifiées en ce sens. Une autre méta-analyse (Khan 2006³¹) a étudié l'efficacité des bêtabloquants en fonction de l'âge des patients et a conclu que l'utilisation des bêtabloquants en première intention chez les patients de plus de 65 ans n'était pas justifiée mais le restait chez les patients de moins de 65 ans.

Diurétiques : les essais cliniques, et en particulier l'étude ALLHAT, ont confirmé que les diurétiques s'avèrent au moins aussi efficaces que les autres traitements antihypertenseurs (Wright, 2009³²). La dernière revue Cochrane sur les traitements de première intention conclut que les diurétiques thiazidiques à faible dose réduisent la morbi-mortalité dans des proportions comparables aux IEC et aux ICa, mais avec un niveau de preuve supérieur. Les diurétiques thiazidiques à forte dose et les BB ont une efficacité moindre (Wright, 2009³³).

ARA II (Sartans) : deux méta-analyses post-recommandation HAS 2005 ont spécifiquement étudié l'augmentation du risque d'IDM sous ARA II, mis en évidence dans la méta-analyse de Verma (2004). Elles donnent des résultats contradictoires : si la méta-analyse de Cheung 2006³⁴ confirme les résultats de Verma, la méta-analyse de Verdecchia 2005³⁵ conclut à l'absence d'augmentation du risque d'IDM sous ARA II.

ARA II et IEC : dans la méta-analyse de Casa 2005³⁶, les effets potentiellement protecteurs des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ARA II et IEC) sur la fonction rénale ont été étudiés. Cet effet protecteur demeurerait incertain aussi bien chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

²⁸ Bangalore et al. « beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension » Journal of the American College of Cardiology, Vol. 52, 2008:1062-72.

²⁹ Wiysonge CSU, Bradley HA, Mayosi BM, Maroney RT, Mbewu A, Opie L, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.

³⁰ Lindholm et al. « Should beta-blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis » the Lancet 2005;366:1545-53.

³¹ Khan et al. "Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension : a meta-analysis" CMAJ 2006;174;1737-42.

³² Wright J et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. Arch Intern Med. 2009 ; 169(9): 832-842.

³³ Wright J et al. First-line drugs for hypertension. Cochrane database of systematic reviews 2009, issue 3.

³⁴ Cheung et al. « Meta-analysis of outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension » Journal of Human hypertension 2006 (20) : 37-43.

³⁵ Verdecchia et al. « Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction » European Heart Journal 2005 ;26 :2381-6.

³⁶ Casas 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 :2026-33.

Une méta-analyse publiée en 2009 (Law 2009³⁷) prend le contre-pied des recommandations actuelles en rejetant la segmentarisation des populations à traiter, en particulier entre la prévention primaire et la prévention secondaire. Cette analyse pose la question du traitement de la pré-HTA. Par ailleurs, les auteurs concluent qu'une trithérapie à demi-dose serait plus efficace qu'une monothérapie à dose standard ou à une bithérapie, ce qui réduit d'autant la question du choix entre plusieurs médicaments.

Une recherche systématique des nouvelles données cliniques dans les cas d'HTA compliquée, en particulier dans les cas où des divergences ont été identifiées entre les différentes recommandations internationales, est en cours.

5.2.2 Nécessité de comparer les classes au regard d'autres critères que l'efficacité

Lors de la publication de la recommandation HAS en 2005, il n'y avait pas de données permettant de privilégier une classe d'antihypertenseur en première intention sur des arguments de morbi-mortalité. Si ce résultat se confirme dans l'analyse des essais publiés dans l'intervalle, une analyse comparative des différentes classes sur d'autres critères devient fondamentale (efficacité, effets indésirables, observance).

Le critère d'efficacité

Deux évaluations des technologies de santé avec données économiques ont été identifiées (NICE, 2006 ; ACMTS, 2007³⁸). La recommandation du NICE (2006) repose sur l'évaluation anglaise intégrant un modèle économique visant à comparer/hierarchiser les options thérapeutiques de l'HTA essentielle en termes de coût-résultat.

Le NICE a procédé en deux étapes. L'analyse des données cliniques a permis de faire des premières recommandations qui ont ensuite été testées dans un modèle économique comparant les 5 classes d'anti-hypertenseurs, en première intention et en monothérapie, dans l'HTA non compliquée.

Le modèle conclut que les bêtabloquants constituent la classe thérapeutique la moins favorable en termes d'efficacité, tandis que les ICa et les diurétiques thiazidiques offrent le choix le plus coût-efficace dans la plupart des scénarii. Les auteurs insistent cependant sur la portée limitée de l'exercice en raison de la complexité des protocoles de prise en charge, de l'absence de données sur certaines populations (patients de moins de 55 ans, patients noirs) et de l'incertitude, qualifiée de considérable, qui persiste concernant l'amplitude de l'effet du traitement.

Concernant précisément les médicaments du système rénine-angiotensine, leur prescription en première intention n'est recommandée que pour les patients de moins de 55 ans. Le groupe de travail chargé de rédiger les recommandations pose en préalable l'équivalence des IEC et des ARAII en termes d'efficacité. En raison des différences de prix observées, les IEC doivent être prescrits en première intention et les ARAII seront prescrits en cas d'intolérance aux IEC. Conformément aux recommandations cliniques, le modèle intègre les classes ARAII et IEC dans une même option thérapeutique : les IEC sont prescrits en première intention avec l'hypothèse que 20% des patients nécessiteront une prescription secondaire d'ARAII.

De son analyse centrée sur les diurétiques, l'ACMTS conclut qu'ils sont des médicaments de première intention, efficaces et comparables aux IEC, aux BB et aux ICa. Ils sont moins coûteux et leur administration en première intention présente le meilleur rapport coût-efficacité dans toutes les populations étudiées, sauf à accepter un coût de 400 000 \$ par QALY gagné en privilégiant l'utilisation d'un ICa.

³⁷ Law R et al. (2009) « 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

³⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2007. Thiazide Diuretics as first-line treatment for hypertension : meta-analysis and economic evaluation.

Le critère des effets indésirables et de la qualité de vie associée au traitement

Les traitements antihypertenseurs ont de nombreux effets indésirables, variables selon la classe. L'existence de ces effets indésirables peut avoir un impact sur l'observance des patients mais aussi sur le suivi des recommandations par les médecins. L'impact de l'HTA essentielle non compliquée sur la qualité de vie étant faible, la prescription chez un patient asymptomatique d'un traitement assorti de contraintes et d'effets indésirables peut être ressentie de façon négative.

Le critère de l'observance

Bien que la relation entre observance et morbi-mortalité liée à l'HTA soit mal établie, le volume des publications sur la problématique de l'observance dans l'HTA et sur les moyens de la favoriser suggère qu'il est généralement admis que l'inobservance entraîne un sur-risque de morbi-mortalité. Une éventuelle différence d'observance entre les classes peut donc avoir un impact sur leurs effet et coût comparés.

5.3 Nouveaux traitements médicamenteux

5.3.1 Inhibiteur de la rénine

Depuis les recommandations HAS 2005, une nouvelle classe de médicament antihypertenseur a été mise sur le marché : les inhibiteurs de la rénine avec comme premier représentant l'aliskiren (RASILEZ).

Dans son avis du 6 février 2008, la commission de la Transparence a conclu en faveur d'un SMR important et d'une ASMR V.

SMR :

« Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables, évalué sur la diminution des chiffres tensionnels, est important. Il existe des alternatives médicamenteuses.

Les besoins thérapeutiques sont couverts par d'autres médicaments antihypertenseurs (diurétiques thiazidiques, BB, ICa, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II). En l'absence de démonstration d'une réduction de la morbi-mortalité, RASILEZ doit être actuellement considéré comme un traitement de deuxième intention.

Le service médical rendu par cette spécialité est important. »

ASMR :

« RASILEZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre du traitement médicamenteux de l'HTA essentielle. Il représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile. »

5.3.2 Les associations fixes d'antihypertenseurs

Depuis les recommandations de la HAS 2005, un grand nombre d'associations fixes d'antihypertenseurs a été mis sur le marché.

A ce jour, ces associations fixes ont démontré leur efficacité sur un critère intermédiaire, la réduction de la pression artérielle ; aucune donnée de morbi-mortalité n'est actuellement disponible mais des études sont actuellement en cours : notamment l'étude COPE³⁹ dont l'objectif est de comparer l'efficacité en termes de morbi-mortalité d'un traitement par binédipine (dihydropyridine à longue durée d'action (ICa) non disponible en France) par rapport aux associations binédipine + sartans, binédipine + bêtabloquant, binédipine + diurétique thiazidique, chez 3000 patients japonais hypertendus suivis pendant 3 ans ; les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2011.

Cette modification du marché des antihypertenseurs devra être prise en compte et la place de ces associations dans la stratégie thérapeutique devra être redéfinie au regard des médicaments actuellement disponibles et des éventuels résultats des études de morbi-mortalité en cours.

6 Plan de réalisation

6.1 Objectifs du travail et format du rapport

L'objectif de ce travail est de réévaluer les différentes classes d'antihypertenseurs dans la prise en charge de l'HTA essentielle lors de l'entrée en traitement.

Pour ce faire, il documentera à la fois les aspects cliniques (efficacité et tolérance) et l'efficacité des stratégies thérapeutiques étudiées. L'efficacité sera évaluée sur les données de morbi-mortalité dans la mesure où l'objectif d'un traitement anti-hypertenseur est de réduire le risque cardiovasculaire et où les données récentes mettent en évidence que le critère intermédiaire de réduction de la pression artérielle n'est pas un bon prédicteur d'impact sur le risque cardiovasculaire (revue cochrane, 2009).

Les problématiques proposées sont les suivantes :

1. La prise en charge de l'HTA essentielle en première intention
 - Les cinq classes d'antihypertenseurs sont-elles similaires en première intention en termes de morbi-mortalité dans le cadre d'une monothérapie ? Si oui, peut-on les hiérarchiser sur des critères de tolérance et des critères économiques ?
 - La monothérapie en première intention est-elle toujours la stratégie à privilégier ?
 - Quelles sont les populations particulières ?
2. La pré-HTA
 - La question de la définition et du traitement de la pré-HTA est une problématique apparue récemment. L'objectif dans ce travail est de faire le point des connaissances (définition, position des agences d'évaluation étrangères).

Intitulé proposé : Place des traitements antihypertenseurs dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'HTA essentielle : évaluation clinique et économique

Format du rapport : Avis de la Commission de l'Evaluation économique et de la Santé publique après consultation de la Commission de la Transparence. Validation par le collège, pouvant conduire, le cas échéant, à une mise à jour des recommandations de 2005 et des avis sur les médicaments.

Ce document est, en première intention, à destination du décideur public et sera diffusé à l'ensemble des professionnels de santé concernés par le thème.

³⁹ Oghira et al. « The combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events (COPE) trial : rationale and design » *Hypertens. Re.* 2005;28:331-8.

6.2 Méthode de travail

6.2.1 La méthode générale est celle de l'évaluation des technologies de santé.

Rédaction d'un argumentaire synthétisant l'ensemble des données médicales et économiques les plus récentes (responsables : Chefs de projets SEESP et SEM).

Un chargé de projet pourra être recruté pour analyser la littérature clinique et rédiger cette partie de l'argumentaire.

Groupes de travail et de lecture :

1. Un groupe de travail pluridisciplinaire sera constitué à partir des experts désignés par les sociétés savantes et les collèges concernés
Médecine générale : 2 représentants
Economie de la santé : 1 représentant,
Cardiologie : 2 représentants,
Neurologie vasculaire : 1 représentant
Médecine interne : 1 représentant,
Néphrologie : 1 représentant,
Gériatrie : 2 représentants
Pharmacologie/pharmaco-vigilance : 1 représentant,
Santé publique/épidémiologiste : 1 représentant,
Méthodologiste : 1 représentant
Thérapeutique : 1 représentant
Un sociologue pourra être sollicité en cas d'étude HAS sur la question de l'observance.
2. Un groupe de lecture sera constitué sur les mêmes disciplines
3. Le NICE actualise ses recommandations sur la prise en charge de l'HTA dans les soins primaires (publication prévue fin novembre 2011). Une prise de contact est envisagée afin, si possible, de coordonner nos travaux respectifs (références bibliographiques, méthode médico-économique, problématiques émergentes).

Observations et validation par les Commissions concernées et par le Collège.

6.2.2 Population et sous-population étudiées

La population cible est constituée de tous patients avec une HTA essentielle

Les sous-populations particulières identifiées dans la recommandation HAS 2005 sont :

- Le sujet âgé de plus de 65 ans
- Le patient coronarien
- Le patient avec un AVC, en distinguant la phase aiguë et la prévention secondaire des AVC
- Le patient diabétique, avec ou sans insuffisance rénale
- Le patient insuffisant rénal non diabétique
- Le patient d'origine africaine et caribéenne.

6.2.3 Proposition de plan d'action – volet clinique

► Analyser la littérature

Objectifs :

- Rappeler les bonnes pratiques cliniques en cours (critères de mise sous traitement ; monothérapie/plurithérapie ; choix de la classe médicamenteuse)
- Redéfinir la place des différents traitements antihypertenseurs dans la stratégie thérapeutique.

Actions :

- Recrutement d'un chargé de projet
- Sélection des articles à commander à partir de la recherche documentaire (cf. annexe 2)
- Analyse critique de la littérature clinique

Méthode :

- La revue de la littérature est limitée aux études qui présentent des résultats comparatifs entre les différentes classes en termes d'impact sur la morbi-mortalité. Les articles présentant uniquement des résultats sur la PA ne sont pas inclus dans l'analyse.
- Les critères documentés à partir de la littérature sont :
 - l'efficacité : morbidité (événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires), mortalité totale et cardiovasculaire.
 - la tolérance : effets indésirables (recherche documentaire en cours)
 - l'observance (21 articles retenus) : persistance (% patients qui continuent de renouveler leur traitement pendant une certaine période) et observance (% de patients respectant toute ou partie de la prescription). Il est intéressant de constater que l'intérêt des études s'est modifié au cours du temps, passant de la comparaison inter-classes (en faveur des ARAll) à la comparaison association fixe vs libre (en faveur des associations fixes)
 - 6 comparent une association fixe et une association libre
 - 11 comparent différentes classes entre elles
 - 4 rapportent des données générales
 - la qualité de vie (21 articles retenus)
- L'efficacité et la tolérance sont analysées à partir des données issues de RCT et de méta-analyses
- L'observance et la qualité de vie sont analysées à partir de toute étude (RCT, cohorte) comparant plusieurs classes de médicament.

► Interroger des bases de données de pratique clinique

A] Le groupe de travail devra se prononcer sur l'intérêt d'une actualisation du travail réalisé sur le Panel Thales 2006 afin de préciser les pratiques de prescription de l'HTA essentielle non compliquée.

Objectif :

- estimer la part des hypertendus non compliqués dans la population hypertendue connue et traitée
- décrire les pratiques d'entrée en traitement

B] Interrogation de la base de l'assurance maladie régime général à notre disposition (EGB, Echantillon généraliste des bénéficiaires. Cf. annexe 3)

Objectifs :

- Comparer les différentes classes en termes de persistance de patients en initiation de traitement en monothérapie ou en bithérapie.
- Observer sur ces traitements de première intention le type et le nombre de modifications thérapeutiques effectuées avec leur délai d'instauration.

Méthode :

Les analyses seront réalisées sur les données disponibles les plus récentes (actuellement 2006).

Les différents éléments de méthodes (populations identifiables dans l'EGB, définition des indicateurs étudiés) sont présentés dans l'annexe 3.

Résultats attendus

1. Description de la population des patients hypertendus, en termes d'âge, de sexe, de prévention primaire/secondaire, de degré thérapeutique (mono, bithérapie fixe/libre, tri/quadri thérapies), de classes thérapeutiques d'antihypertenseurs en monothérapie ou plurithérapie fixe/libre).
2. Description de la population des patients hypertendus en début de traitement en 2006 (population d'analyse), en termes d'âge, de sexe, de prévention primaire/secondaire, de degré thérapeutique en première intention (mono, bithérapie fixe/libre, tri/quadri thérapies), de classes thérapeutiques en première intention.
3. Description de la persistance / observance dans la population d'analyse en fonction des classes thérapeutiques
4. Description des modifications thérapeutiques dans la population d'analyse.

► **Estimer l'intérêt de mener une étude complémentaire sur l'observance**

A partir des éléments issus de l'analyse de la littérature, le groupe de travail devra se prononcer sur l'intérêt de réaliser une étude sociologique pour mieux comprendre les motifs de l'inobservance par classe.

6.2.4 Proposition de plan d'action – volet économique

► **Objectif**

Définir la place des différents traitements antihypertenseurs dans la stratégie thérapeutique sur un critère médico-économique.

► **Méthode : Analyse de la littérature et modélisation**

Littérature retenue pour analyse :

2 modèles développés par des Agence d'évaluation des technologies de santé :

- NICE, 2006 : prise en charge de l'HTA essentielle non compliquée en monothérapie
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé, 2007 : la place des diurétiques dans le traitement de première ligne de l'HTA

22 articles retenus. Une seule étude cible spécifiquement l'HTA non compliquée dans le résumé.

- 2 Comparaisons intra-sartans : 1 étude (Losartan, Candesartan, Valsartan, Irbesartan), 1 étude ARAll (irbesartan) + D vs placebo ou vs autres ARAll+ D (losartan, valsartan, candesartan)
- 1 Comparaison intra-ICa : ICa (nifedipine)+ARAll(valsartan) vs IC(amlodipine)+ARAll(valsartan) ;
- 13 Comparaisons interclasses :
 - 2 revues systématiques (ARAll, IEC, IC, BB, D ; ARAll vs IEC)
 - 6 modèles (IEC, IC, D)(ICa vs BB)(D, D+BB, ARAll, ARAll+IC)(BB/D vs ICa ou IEC)(ARAll, IC, ARAll+IC),(D, IC, BB, IEC, ARAll)
 - 5 Losartan versus bétabloquant : articles reprenant les résultats de l'étude LIFE et modélisant les conclusions médico-économiques dans le pays (Canada, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni, Suisse). *Patients associant une HVG (Hypertrophie ventriculaire gauche)*
- 1 Comparaison placebo : ARAll (Candesartan)
- 1 Comparaison dosage : IC+ARAll(8mg) vs ARAll(12mg)
- 2 Comparaisons association fixe / séparée
- 2 Pas clair

Tous les articles seront analysés à partir d'une grille de lecture permettant d'évaluer la qualité méthodologique des études (cf. ci-dessous).

Auteur principal

Pays

Année de publication

Perspective adoptée pour l'analyse économique

Technique d'analyse (minimisation des coûts, coût-efficacité, coût-utilité, coût-bénéfice)

Technique de modélisation

Horizon de temps

Actualisation

Population étudiée

Intervention évaluée

Comparateur

Origine des données cliniques

Année de recueil des données

Principales données cliniques

Origine des données de qualité de vie

Principales données de qualité de vie

Description des données de coûts

Année des coûts

Résultat Coût-efficacité

Analyse en sous-groupe

Conclusion

Analyse de sensibilité

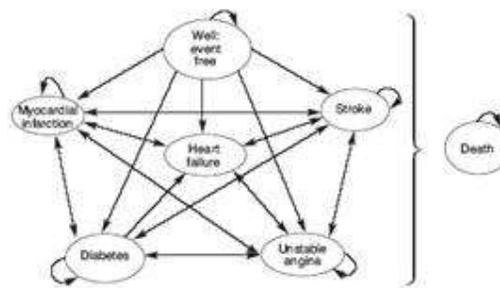
Analyse d'acceptabilité

Modélisation médico-économique

En l'absence de données médico-économiques publiées suffisantes pour définir l'intérêt relatif des différentes classes thérapeutiques, une modélisation sur données françaises est nécessaire.

L'objectif du modèle sera de déterminer la stratégie d'entrée en traitement la plus efficace en fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient. La méthodologie envisagée est un modèle de Markov⁴⁰.

Figure 2 : Exemple de Modèle de Markov (NICE, 2006)



⁴⁰ La modélisation de Markov permet la comparaison de stratégies de prévention, de diagnostic ou de dépistages en termes d'efficacité (morbidité, mortalité), de qualité de vie ou de coûts. À partir d'une situation clinique, il s'agit, pour une stratégie donnée, de définir d'une part tous les états de santé dans lesquels peut se trouver un patient à un moment donné, d'autre part la durée (également appelée « cycle ») pendant laquelle les patients restent dans cet état de santé et enfin les transitions possibles d'un état de santé à un autre à la fin de chaque cycle.

La structure du modèle HAS reposera sur une analyse des modèles existant (exemple, tableau ci-dessous), en y apportant les améliorations nécessaires si elles sont techniquement possibles. A ce stade de cadrage, seuls les modèles publiés par une agence d'évaluation des technologies de santé ont été analysés (UK, Canada).

Plus on cherche à affiner le réalisme du modèle, plus on le complique avec le risque de ne pas trouver les éléments de probabilité de transition, ce qui nous conduirait à faire plus d'hypothèses et à augmenter l'incertitude.

Tableau 6 : Hypothèses méthodologiques adoptées dans les modèles des Evaluations technologiques publiées

	Modèle NICE	Modèle canadien
Interventions	Pas de traitement Diurétiques (D) ICa (IC) Bêtabloquant (BB) IEC ou ARAII	Pas de traitement Diurétiques (D) ICa (IC) Bêtabloquant (BB) IEC ou ARAII
Les états	Etat de bonne santé 3 événements (IDM, AVC, Angor instable) 2 complications (Diabète et HF) Décès (état absorbant)	Etat de bonne santé 3 événements (IDM, AVC, Angor instable, pathologie cardiovasculaire) 1 complication (HF) Décès (état absorbant)
Les probabilités de transitions	Différentes sources parfaitement identifiées	Différentes sources parfaitement identifiées
L'horizon	Vie entière (100 ans) Conduit à considérer que le patient va rester sous monothérapie toute sa vie. Cycles de 6 mois	10 ans : improbable de rester plus de 10 ans dans ce schéma thérapeutique Cycles de 12 mois
Perspective	Financier (NHS)	Financier
Critère efficacité	QALY gagné	QALY gagné
Effets négatifs des traitements	Sur l'observance : utilisation de données issus d'essais en ITT Sur la qualité de vie : aucune perte d'utilité dans le modèle de base, mais dans l'analyse de sensibilité	Sur l'observance : hypothèse d'observance identique entre les TTT Sur la Qualité de vie : non prise en compte
Coûts	coût direct de traitement et de prise en charge des complications	coût direct de traitement et de prise en charge des complications
Actualisation	Actualisation des coûts et des résultats à 3,5%	Actualisation des coûts et des résultats à 5%
Analyse de sensibilité	Univariée déterministe	Probabilistique (MonteCarlo)
Seuil d'efficience	20 000 £ par Qaly gagné	Courbe d'acceptabilité (100 000 \$/Qaly)

Plusieurs insuffisances méthodologiques ont été soulevés par le Nice et l'agence canadienne des médicaments et des technologies de santé :

- Les essais n'ont pas tous les mêmes protocoles de suivi, ce qui conduit à faire reporter sur les traitements, des effets qui sont en fait dus à la plus ou moins grande efficacité du suivi
- Manque de données pour les moins de 45 ans et les personnes d'origine africaine
- Prise en compte de la non observance : selon le NICE, le manque d'observance est intégrée dans l'effet traitement car les RCT sont en ITT. Mais, cela conduit à attribuer des coûts de traitement à des personnes qui n'en ont plus. De plus, si cela inclut les perdus de vue, on ignore s'ils ont eu un événement ou non.

- Les modèles évaluent jusqu'à présent uniquement la monothérapie. Ce qui implique (1) qu'on ne modélise pas l'adaptation du traitement (changement de monothérapie ou passage en bithérapie), et (2) on ne confronte pas la monothérapie avec une bithérapie - voire une trithérapie- de première ligne. Les deux agences doutent de la possibilité de modéliser l'ensemble du parcours thérapeutique de l'HTA (données insuffisantes, complexité des stratégies à prendre en compte, multiplication des hypothèses=incertitude forte).

Modélisation de l'impact budgétaire

Dans la mesure du possible, une modélisation de l'impact budgétaire des stratégies issues des analyses précédentes sera proposée.

6.3 Calendrier prévisionnel de réalisation

Prévoir 18 mois à compter du passage de la note de cadrage en Collège. Finalisation prévue 1er semestre 2011

Etapes principales	Date prévisionnelle
Finalisation de la note de cadrage	fin juillet 2009
Validation de la note de cadrage en CEESP	8 septembre 2009
Validation de la note de cadrage en CT	Septembre 2009
Définir le groupe de travail	Septembre 2009
Recruter un chargé de projet	Septembre 2009
Lettre aux sociétés savantes/collèges	Septembre 2009
GT1	1 ^{er} trimestre 2010
GT2	3 ^{ème} trimestre 2010
GL	4 ^{ème} trimestre 2010
GT3	1 ^{er} trimestre 2011
Validation du rapport en CEESP	Mars 2011
Validation du rapport en CT	Mars 2011
Validation en collège	
Mise en ligne	Juin 2011

Annexe 1 : 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 (Santé Publique, Paris)

Annexe 2 : Médicaments disponibles sur le marché

MONOTHERAPIES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ						
Classe thérapeutique	Principe actif	Nom de marque	Doses jour usuelles	DDD en mg 2009	Coût/jour (GERS Juin 2009)	Coût/28 jours
Alpha bloquants	prazosine	MINIPRESS	0,5 mg jusqu'à la dose efficace	5	0,55 €	15,29 €
		ALPRESS	0,5 mg jusqu'à la dose efficace	5	0,54 €	15,03 €
	urapidil	EUPRESSYL	60 à 120 mg en deux prises max 180 mg/jour	120	0,93 €	26,15 €
	urapidil	MEDIATENSYL	60 à 120 mg en deux prises max 180 mg/jour	120	0,93 €	26,15 €
	urapidil	Génériques (injectables en collectivités)	60 à 120 mg en deux prises max 180 mg/jour	120	NR	NR
Antagoniste de l'angiotensine II (sartans)	candésartan	ATACAND, KENZEN	4 à 32 mg/ jour	8	0,68 €	18,93 €
	eprosartan	TEVETEN	600 mg en deux prises	600	0,66 €	18,43 €
	irbésartan	APROVEL	75 à 150 mg/ jour (max 320 mg/ jour)	150	0,68 €	19,16 €
	losartan	COZAAR et G	50 mg (max 100 mg)	50	0,65 €	18,16 €
	olmésartan	ALTEIS, OLMETEC	10 à 40 mg / jour	20	0,70 €	19,58 €
	telmisartan	MICARDIS, PRITOR	20 à 80 mg/ jour	40	0,64 €	17,93 €
	valsartan	NISIS, TAREG	40 à 80 mg/ jour (max 320 mg/ jour)	80	0,70 €	19,67 €
Antihypertenseurs d'action centrale	clonidine	CATAPRESSAN	1 cp(0,15 mg)/jour jusqu'à 2 à 4 cp en 2 prises	0,45	0,44 €	12,43 €
	guanfacine	ESTULIC	1/2 à 1 cp (2 mg) / jour	3	0,22 €	6,22 €
	méthylodopa	ALDOMET	1500 mg/ jour en 3 à 4 prises chez adulte (max 3000 mg/ jour)	1000	0,34 €	9,61 €
	moxonidine	PHYSIOTENS	0,2 mg /jour jusqu'à 0,4 mg/jour (max 0,6 mg)	0,3	0,38 €	10,75 €
	moxonidine	Génériques	0,2 mg /jour jusqu'à 0,4 mg/jour (max 0,6 mg)	0,3	0,26 €	7,15 €
	rilménidine	HYPERIUM et G	1 cp (1 mg)/ jour jusqu'à 2 cp/jour	NR	0,36 € pour 1 mg	10,07 € pour 1 mg
	rilménidine	Génériques	1 cp (1 mg)/ jour jusqu'à 2 cp/jour	NR	0,27 € pour 1 mg	7,54 € pour 1 mg
Antihypertenseurs vasodilatateur						
	minoxidil	LONOTEN	5 à 40 mg/ jour	20	0,73 €	20,31 €

Classe thérapeutique	Principe actif	Nom de marque	Doses jour usuelles	DDD en mg 2009	Coût/jour (GERS Juin 2009)	Coût/28 jours	
Bétabloquants	acébutolol	SECTRAL	200 à 400 /jour	400	0,35 €	9,86 €	
	acébutolol	Génériques	200 à 400 /jour	400	0,29 €	8,23 €	
	aténolol	BETATOP	100 mg/ jour en une prise	75	0,17 €	4,83 €	
	aténolol	TENORMINE	100 mg/ jour en une prise	75	0,20 €	5,60 €	
	aténolol	Génériques	100 mg/ jour en une prise	75	0,14 €	4,05 €	
	bétaxolol	KERLONE	20mg/jour	20	0,42 €	11,72 €	
	bisoprolol	DETENSIEL	10mg/jour jusqu'à 20mg/jour	10	0,19 €	5,44 €	
	bisoprolol	SOPROL : n'existe plus					
	bisoprolol	Génériques	10mg/jour jusqu'à 20mg/jour	10	0,19 €	5,44 €	
	Cartéolol	MIKELAN	20 mg / jour jusqu'à 40 mg en 1 prise	10	0,15 €	4,24 €	
	céliprolol	CELECTOL	200 mg/jour jusqu'à 400 mg	200	0,34 €	9,46 €	
	céliprolol	Génériques	200 mg/jour jusqu'à 400 mg	200	0,28 €	7,90 €	
	labétolol	TRANDATE	400 à 800 mg/jour	600	0,56 €	15,76 €	
	métoprolol	LOPRESSOR	100 à 200 mg/ jour	150	0,18 €	5,03 €	
	métoprolol	SELOKEN	100 à 200 mg/ jour	150	0,19 €	5,38 €	
	métoprolol	SELOZOK	100 à 200 mg/ jour	150		0,00 €	
	métoprolol	Génériques	100 à 200 mg/ jour	150	0,12 €	3,45 €	
	nadolol	CORGARD	40 à 80 mg/ jour jusqu'à 320 mg	160	0,41 €	11,50 €	
	nébivolol	TEMERIT et NEBILOX	5 à 10 mg/ jour	NR	0,44 € pour 5mg	12,27 € pour 5mg	
	oxprénolol	TRANSICOR, TRANSICOR retard	120 à 240mg/ jour jusqu'à 480 mg/ jour si forme retard 160 mg/ jour jusqu'à 320 mg/ jour	160	0,21 €	5,88 €	
	pindolol	VISKEN	5 à 15 mg/jour	15	0,28 €	7,87 €	
	pindolol	VISKEN quinze	5 à 15 mg/jour	15	0,34 €	9,54 €	
	propranolol	AVLOCARDYL	80 à 160 mg/jour jusqu'à 320 mg	160	0,26 €	7,24 €	
	propranolol	HEMIPRALON	80 à 160 mg/jour jusqu'à 320 mg	160	0,26 €	7,17 €	
	propranolol	Génériques	80 à 160 mg/jour jusqu'à 320 mg	160	0,21 €	5,82 €	
	tertalolol	ARTEX	5 mg /jour	5	0,41 €	11,55 €	
	timolol	TIMACOR	10 à 30 mg/jour jusqu'à 60 mg	20	0,33 €	9,33 €	

Classe thérapeutique	Principe actif	Nom de marque	Doses jour usuelles	DDD en mg 2009	Coût/jour (GERS Juin 2009)	Coût/28 jours
Diurétiques						
<i>Diurétiques de l'anse</i>	furosémide	LASILIX	20 à 160 mg /jour chez l'adulte	40	0,11 €	3,09 €
	furosémide	Génériques	20 à 160 mg /jour chez l'adulte	40	0,09 €	2,43 €
	pirétanide	EURELIX L.P	6 mg /jour	NR	0,26 € pour 6 mg	7,34 € pour 6 mg
<i>Diurétique épargneur de potassium</i>	amiloride	MODAMIDE	5 à 10 mg/ jour (max 20 mg/jour)	10	0,20 €	5,49 €
	spironolactone	ALDACTONE	25 mg à 150 mg/ jour (max 300 mg)	75	0,21 €	5,82 €
	spironolactone	FLUMACH	25 mg à 150 mg/ jour (max 300 mg)	75	0,23 €	6,46 €
	spironolactone	PRACTON : a changé de nom				
	spironolactone	SPIROCTAN	25 mg à 150 mg/ jour (max 300 mg)	75	0,23 €	6,46 €
	spironolactone	Génériques	25 mg à 150 mg/ jour (max 300 mg)	75	0,21 €	5,82 €
<i>Diurétiques thiazidiques et apparentés</i>	ciclétanine	TENSTATEN	50 mg à 150 mg max	NR	0,45 € pour 50mg	12,46 € pour 50mg
	hydrochlorothiazide	ESIDREX	6,25 à 25 mg/ jour	25	0,07 €	2,02 €
	indapamide	FLUDEX	2,5 mg/jour	2,5	0,42 €	11,73 €
	indapamide	FLUDEX	LP 1,5mg / jour	NR	0,33 € pour 1,5mg	9,23 € pour 1,5mg
	indapamide	Génériques	2,5 mg/jour	2,5	0,26 €	7,18 €
	indapamide	Génériques	LP 1,5mg / jour	NR	0,25 € pour 1,5mg	7,03 € pour 1,5mg

Classe thérapeutique	Principe actif	Nom de marque	Doses jour usuelles	DDD en mg 2009	Coût/jour (GERS Juin 2009)	Coût/28 jours
ICa	amlodipine	AMLOR	5 mg jusqu'à 10 mg/jour	5	0,21 €	5,85 €
	amlodipine	Génériques	5 mg jusqu'à 10 mg/jour	5	0,13 €	3,64 €
	Diltiazem	DIACOR LP	200 à 300 mg en une prise	240	0,60 €	16,78 €
	Diltiazem	MONO-TILDIEM LP (gélule à 200 ou 300 mg)	200 à 300 mg en une prise	240	0,52 €	14,49 €
	Diltiazem	DELTAZEN (gélule à 300 mg)	200 à 300 mg en une prise	240	0,33 €	9,19 €
	Diltiazem	Génériques	200 à 300 mg en une prise	240	0,24 €	6,84 €
	félodipine	FLODIL	5 mg jusqu'à 10 mg/jour	5	0,32 €	9,08 €
	isradipine	ICAZ	5 mg/ jour	5	0,53 €	14,72 €
	lacidipine	CALDINE	4 mg/ jour jusqu'à 6 mg/jour	4	0,70 €	19,47 €
	lercanidipine	LERCAN, ZANIDIP	10 mg/ jour (max 20 mg)	10	0,53 €	14,74 €
	mandipine	IPERTEN	10 mg/ jour jusqu'à 20 mg/jour	10	0,50 €	14,08 €
	nicardipine	LOXEN	60 mg/ jour en 3 prises jusqu'à 90 mg	90	0,79 €	22,15 €
	nifédipine	ADALATE LP et G, CHRONADALAT E	40 mg / jour	30	0,20 €	5,72 €
	nifédipine	CHRONADALAT E	40 mg / jour	30	0,35 €	9,76 €
	nitrendipine	NIDREL, BAYPRESS	20 mg / jour jusqu'à 40 mg en 2 prises	20	0,51 €	14,31 €
	nitrendipine	Génériques	20 mg / jour jusqu'à 40 mg en 2 prises	20	0,49 €	13,58 €
	Verapamil de 120 à 240 mg et forme LP	ISOPTINE, et G	240 à 360 mg / jour en 1 à 2 prises	240	0,22 €	6,15 €

Classe thérapeutique	Principe actif	Nom de marque	Doses jour usuelles	DDD en mg 2009	Coût/jour (GERS Juin 2009)	Coût/28 jours
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	bénazipril	BRIEM, CIBACENE	5 à 10 mg/ jour (max 20 mg/jour)	7,5	0,37 €	10,25 €
	bénazipril	Génériques	5 à 10 mg/ jour (max 20 mg/jour)	7,5	0,29 €	8,17 €
	captopril	CAPTOLANE, LOPRIL, Génériques	25 à 150 mg/ jour en 2 ou 3 prises (max 150 mg)	50	0,42 €	11,73 €
	captopril	Génériques	25 à 150 mg/ jour en 2 ou 3 prises (max 150 mg)	50	0,29 €	8,25 €
	cilazapril	JUSTOR	1 à 2,5 mg (max 5 mg / jour)	2,5	0,68 €	19,14 €
	énalapril	RENITEC	2,5 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	10	0,24 €	6,63 €
	énalapril	Génériques	2,5 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	10	0,21 €	5,97 €
	fosinopril	FOZITEC	10 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	15	0,43 €	11,92 €
	fosinopril	Génériques	10 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	15	0,28 €	7,90 €
	imidapril	TANATRIL	2,5 à 10 mg / jour (max 20 mg)	10	0,42 €	11,70 €
	lisinopril	PRINIVIL, ZESTRIL et G	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	10	0,27 €	7,64 €
	lisinopril	ZESTRIL et G	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	10	0,31 €	8,63 €
	lisinopril	Génériques	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	10	0,19 €	5,36 €
	moexipril	MOEX,	3,75 à 15 mg/ jour	15	0,52 €	14,56 €
	périndopril	COVERSYL	2 à 4 mg/ jour	4	0,63 €	17,53 €
	quinalapril	ACUITEL	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	15	0,36 €	10,07 €
	quinalapril	KOREC	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	15	0,40 €	11,33 €
	quinalapril	Génériques	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	15	0,25 €	7,04 €
	ramipril	TRIA TEC et G	1,25 à 10 mg/ jour (max 10 mg)	2,5	0,44 €	12,34 €
	ramipril	Génériques	1,25 à 10 mg/ jour (max 10 mg)	2,5	0,28 €	7,79 €
trandolapril	ODRIK, GOPTEN	2 mg (max 4 mg)	2	0,46 €	12,81 €	
trandolapril	Génériques	2 mg (max 4 mg)	2	0,28 €	7,94 €	
zofénopril	ZOFENIL, TEOULA (NC)	7,5 à 30 mg/ jour (max 60 mg)	30	0,54 €	15,17 €	
Inhibiteurs de la rénine						
	aliskiren	RASILEZ	150 mg jusqu'à 300 mg	150	en cours d'inscription	

ASSOCIATIONS FIXES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ		
Classe thérapeutique	Principe actif	Nom de marque
Antagoniste de l'angiotensine II (sartans) + Diurétique	candésartan 8 / 16 mg HCTZ 12,5 mg	COKENZEN, HYTACAND
	éprosartan 600 mg HCTZ 12,5 mg	COTEVETEN
	irbésartan 150 / 300 mg HCTZ 12,5 / 25 mg	COAPROVEL
	losartan 50 /100 mg HCTZ 12,5 / 25 mg	FORTZAAR, HYZAAR
	olmésartan 20 mg HCTZ 12,5 /25 mg	ALTEISDUO, COOLMETEC
	telmisartan 40 / 80 mg HCTZ 12,5 / 25 mg :	MICARDISPLUS, PRITORPLUS
	valsartan 80 /160 mg HCTZ 12,5 / 25 mg	COTAREG, NISISCO
Antagoniste de l'angiotensine II (sartans) + ICa	valsartan 80 /160 mg amlodipine 5 /10 mg	EXFORGE
	olmésartan 20 /40 mg amlodipine 5 /10 mg	AXELER, SEVIKAR
IEC + ICa	trandolapril 2 mg vérapamil 180 mg	TARKA LP ; OKADRIK LP
	énalapril 20 mg lécaridipine 10 mg	LERCAPRESS, ZANEXTRA
IEC + Diurétique	bénazépril 10mg + HCTZ 12,5mg	BRIAZIDE, CIBADREX
	captopril 50mg+ HCTZ 25,0mg	CAPTEA, ECAZIDE et G
	énalapril 20mg+ HCTZ 12,5mg	CO-RENITEC et G
	fosinopril 20mg + HCTZ 12,5mg	FOZIRETIC
	lisinopril 20mg + diHCTZ 12,5mg	PRINZIDE, ZESTORETIC et G
	périndopril 2 mg / 4mg + indapamide 0,625 mg/1,25mg	PRETERAX, BIPRETERAX
	quinapril 20mg + HCTZ 12,5mg	ACUILIX, KORETIC et G
	ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg	COTRIATEC
	zofénopril 30 mg + HCTZ 12,5 mg	ZOFENILDUO
BB + ICa	aténolol 50 mg + nifédipine 20 mg	BETA-ADALATE TENORDATE et G
BB + Diurétiques	bisoprolol 2,5 / 5 /10mg HCTZ 6,25 mg	LODOZ, WYTENS
	métoprolol 200 mg / chlortalidone 25 mg	LOGROTON
	aténolol 50 mg / chlortalidone 12,5 mg	TENORETIC
	oxprenolol 160 mg / chlortalidone 20 mg	TRANSITENSINE
	Pindolol 10 mg / clopamide 5 mg	VISKALDIX
	Timolol 10 / HCTZ 25 / amiloride 2,5 mg	MODUCREN
Diurétiques en association	spironolactone 25 mg / altizide 15 mg	ALDACTAZINE, SPIROCATZINE
	smiloride 5 mg / HCTZ 50 mg	MODURETIC
	triarterene 150mg/méthyclothiazide 5mg	ISOBAR
	triarterene 50 mg / HCTZ 25 mg	PRESTOLE
	spironolactone 25 mg / altizide 15 mg	ALDACTAZINE, SPIROCATZINE
ICa + statine	amlodipine 5 - 10mg/atorvastatine 10mg	CADUET
Diurétiques + alcaloïdes	Bendoflumethiazide 2,5mg/résérpine 0,1mg	TENSIONORME

Annexe 3 : Base documentaire

La recherche bibliographique a permis d'identifier un nombre conséquent de publications depuis 2005 sur les thématiques suivantes :

- recommandations internationales et rapports d'évaluation relatifs à la prise en charge de l'HTA et la prévention cardiovasculaire ;
- méta-analyses et revues systématiques sur les anti-hypertenseurs,
- études cliniques randomisées versus placebo ou comparateur actif dans lesquelles l'efficacité a été évaluée sur un critère clinique de morbi-mortalité,
- études médico-économiques.

Le tableau 2 regroupe les références identifiées par thème : la pertinence et la qualité de la littérature identifiée ne seront analysées que dans le rapport .

Tableau 7 : Résultats de la recherche documentaire sur les recommandations, les méta-analyses et les essais cliniques et les études économiques depuis 2005 (publication des recommandations HAS)

Thématique	Nombre de références identifiées
Recommandations et rapports d'évaluation:	
Prise en charge de l'HTA	19
Prévention cardiovasculaire	5
Méta-analyses ou revues systématiques concernant les statines (2005-2009) :	
Revue cochrane et revues systématiques	8
Méta-analyse	146
Etudes cliniques randomisées	480 références
Etudes économiques	482 références 22 retenues pour analyse
Etudes sur l'observance	330 références 21 retenues pour analyse
Etudes sur la qualité de vie	59 références 21 retenues pour analyse

FDR : facteurs de risques – CV : cardiovasculaire

Annexe 4 : Méthode d'analyse sur la base de données EGB

➤ EGB Echantillon généraliste des bénéficiaires

L'échantillon généraliste est la base de données qui permet d'analyser par patient les prestations remboursées (consultations des professionnels de santé, actes réalisés par ces professionnels, médicaments remboursables prescrits et délivrés par un pharmacien, transports sanitaires, le matériel médical, les indemnités journalières, les rentes d'invalidités ou de maladies professionnelles, le capital décès)⁴¹.

Les patients de l'échantillon proviennent d'un tirage au sort au 1/97^e de la population du régime général stricto sensu à partir du numéro d'identification du bénéficiaire (à terme tout patient assuré social quel que soit le type de régime sera compris dans l'EGB). Les prestations des patients de l'EGB proviennent de l'entrepôt du SNIIR-AM, entrepôt qui enregistre l'exhaustivité des données de remboursements⁴² qui portent sur la médecine de ville et les établissements de santé privés ou médico-sociaux et ce sur trois ans et pour l'ensemble des régimes obligatoires d'assurance maladie.

Les données de l'EGB sont reliées aux données du PMSI (années 2005 et 2006) qui proviennent de l'ATIH (comprenant toutes les données d'hospitalisation, c'est à dire les diagnostics, les actes diagnostiques ou thérapeutiques, les durées, les coûts, les montants payés).

Représentativité de l'échantillon

Nous ne considérons pas pour le moment que cet échantillon est représentatif de la population française, ni même de celle du régime général⁴³. L'extrapolation des résultats à la population française utilise une pondération fonction de l'âge et du sexe, car l'EGB peut être considéré comme un échantillon aléatoire stratifié sur l'âge et le sexe puisque le numéro d'identification du bénéficiaire contient ces informations et sert de clé pour le tirage au sort.

Limitations dues aux informations contenues dans le SNIIR-AM

Les bases de données du SNIIR-AM contiennent uniquement, en ce qui concerne le bénéficiaire, l'âge, le sexe, l'appartenance ou non à la CMUc, à la CMU et la date de décès toute cause. En ce qui concerne la consommation de soins, elle ne comporte que les soins remboursés (donc pas de possibilité d'analyse de l'automédication, ni du manque de suivi des prescriptions médicales). En ce qui concerne les diagnostics, elles ne comportent que les diagnostics établis lors d'exonération du ticket modérateur ou lors d'hospitalisations privées (et publiques pour les années 2005 et 2006). Enfin elles ne disposent d'aucun résultat d'examen.

Informations relatives aux médicaments

Les indications suivantes sont accessibles au travers de l'EGB : le code CIP du médicament remboursé, le type de prescripteur (Généraliste ou spécialiste et quel spécialiste), la date de la prescription, la date d'achat, le nombre de boîtes achetées. Par le code CIP, nous avons reconstitué les informations suivantes sur les médicaments : Le code ATC, le code EPHMRA, la ou le(s) principe(s) actif(s), le(s) dosage(s), le nombre de comprimés par boîte.

⁴¹ La création et l'utilisation de l'EGB sont réglementées par l'arrêté ministériel du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie, qui a prévu **une durée de conservation des données de vingt ans** au-delà de l'année en cours

⁴² Actuellement, le Régime général reçoit pour traitement environ 1 milliard de feuilles de soins par an, dont environ 70 à 80 % sous forme de flux électroniques.

⁴³ En effet, le RNIAM (Registre national des individus de l'assurance maladie) a du mal à gérer les fins de droit. D'après l'assurance maladie elle-même les effectifs déclarés au RNIAM sont de plus de 3% supérieur à ceux donnés par l'INSEE

➤ **Populations identifiables au sein de l'EGB**

Patient hypertendu essentiel

Patient avec un diagnostic de d'HTA essentielle (code cim10 = I10) déclaré en ALD au 31/12/2006 ou lors d'une hospitalisation entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2006, en diagnostic principal, diagnostic relié ou diagnostic associé,

ET/OU

Patient ayant eu plus de deux achats contigus⁴⁴ d'un médicament antihypertenseur entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2006.

Initiation de traitement antihypertenseur

Le patient est déclaré en début de traitement s'il n'a eu aucun achat d'un médicament antihypertenseur dans les 12 /24 mois précédant la première date d'achat enregistrée.

Patient hypertendu essentiel – en prévention primaire

Patients hypertendu essentiel sans aucun diagnostic de maladie cardiovasculaire déclaré soit en ALD, avant le 31 décembre 2006, soit lors d'une hospitalisation entre 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2006.

Patient hypertendu essentiel – en prévention secondaire

Patients hypertendu essentiel avec au moins une fois un diagnostic de maladie cardiovasculaire (voir les diagnostics et leur code CIM10) déclaré soit en ALD, avant le 31 décembre 2006, soit lors d'une hospitalisation entre 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2006.

Patient diabétique

Patient avec un diagnostic de diabète de type 1 ou 2 déclaré en ALD au 31/12/2006 ou lors d'une hospitalisation au entre le 1° janvier 2005 e t le 31 décembre 2006,

ET/OU

Patient ayant eu plus de deux achats contigues d'un médicament antidiabétique oral ou injectable entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2006.

Patient dyslipidémique

Patient ayant eu plus de deux achats contigues d'un médicament hypolipémiant entre le 1° janvier 2005 et le 31 décembre 2006.

➤ **Définitions**

- La persistance est définie par la proportion de patients ayant eu un traitement médicamenteux remboursé au cours de 80% de la période qui court du 1° janvier 2006 au 31 décembre 2006.
- le MPR (Medication possession ratio) est le rapport entre le nombre de jours de traitement remboursé du 1° janvier 2006 ou 31 décembre 2006 sur 365 jours.
- la durée médiane de persistance est le nombre de jours de traitement observé pour la moitié de la population.
- l'observance est définie comme la proportion de patients avec un MPR supérieur à 80%.
- La monothérapie / bithérapie/trithérapie/quadrithérapie est définie selon le nombre de médicaments différents achetés à la date d'analyse. Néanmoins, le nombre de principes actifs contenus dans le médicament sera pris en compte dans les descriptions.

➤ **Populations sélectionnées dans l'EGB**

Population initiale

⁴⁴ Achat pendant au moins deux mois consécutifs (nombre cumulé de jours \geq 90 j selon les dates d'achat

Patient hypertendu essentiel, encore vivant au 31 décembre 2006.

Population d'analyse

Patient en initiation de traitement antihypertenseur en 2006

➤ **Méthode statistique**

L'ensemble des analyses est fait avec le logiciel SAS Version 9. Le redressement des résultats obtenus à partir de l'EGB pour une estimation de prévalences sont faits selon l'âge et le sexe. Le calcul du coefficient de redressement a été effectué d'après les chiffres INSEE de la population française répartie en classes d'âge et par sexe au 1^{er} janvier 2005 et la répartition âge et sexe de population de référence utilisée dans l'EGB. Il s'agit de la population des patients présent dans l'EGB depuis le 1^{er} mars 2005 dont les données de consommations ont été chargées depuis le 1^{er} janvier 2003. Ces patients sont restés dans l'EGB depuis et étaient encore vivants au 31 décembre 2005.

Les résultats en termes de proportions seront présentés avec le nombre de patients retrouvés dans l'EGB (N_{EGB}), la proportion extrapolée France entière et l'intervalle de confiance également extrapolés. Pour les variables continues (âge, ancienneté de l'ALD...), le nombre de patients sur lequel porte le calcul, la moyenne ainsi que l'intervalle de confiance à 95% pondéré selon le coefficient de redressement sont donnés, l'erreur standard de la moyenne et l'écart-type sont également fournis.