



**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS
D'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE**

**RECOMMANDATIONS CLINIQUES
ET DONNEES ECONOMIQUES**

AVRIL 2000

**Service des Recommandations et Références Professionnelles
Service d'Évaluation Économique**

Dans la même collection :

Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale - septembre 1996

Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications – janvier 1999

Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications – mars 2000

Dans la collection des Références Médicales :

Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans – Septembre 1997

Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en avril 2000 ; il peut être obtenu auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 Paris cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. : 2-910653-78-1

Prix Net : F – €

AVANT-PROPOS

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général de l'ANAES

Ces recommandations ont été réalisées à la demande de la CANAM, la CNAMTS et la MSA. Elles ont été établies dans le cadre d'un partenariat entre l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé et :

- Le CNGE
- L'APNET – Société Française d'HTA – Société Française de Cardiologie
- La Société de Néphrologie
- La Société Française de Gériatrie

La méthode utilisée a été celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la Pratique Clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par Mme le Dr Marie-José MOQUET sous la responsabilité de M. le Pr Alain DUROCHER.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Mme Laurence FRIGERE, sous la direction de Mme Hélène CORDIER, responsable du service documentation de l'ANAES.

Le secrétariat a été réalisé par Mlle Vanessa ALIOUANE.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique dont les noms suivent.

COMITE D'ORGANISATION

D^f Pierre ATLAN, généraliste, PARIS
P^f Xavier GIRERD, thérapeute, PARIS

P^f Michel GODIN, néphrologue, ROUEN
D^f Marie-Laure SEUX, gériatre, PARIS

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Hugues MILON, cardiologue, président du groupe, LYON
D^f Jean-Pierre VALLÉE, généraliste, chargé de projet, BLAINVILLE-SUR-ORNE
M^{me} Stéphanie DUBOIS, économiste, chargée de projet, TREMBLAY-EN-FRANCE
D^f Pierre ATLAN, généraliste, PARIS
D^f Norbert BALARAC, endocrinologue, SAINT-LAURENT-DU-VAR
P^f Marie-Odile CARRÈRE, économiste, LYON
D^f Serge CONTARD, néphrologue, SAINT-LAURENT-DU-VAR
D^f Christophe d'IVERNOIS, cardiologue, PÉRIGUEUX

D^f Christian FISCHER, généraliste, MONT-SAINT-MARTIN
D^f Patrick FRIOCOURT, gériatre, BLOIS
P^f Xavier GIRERD, thérapeute, PARIS
D^f Thierry LANG, épidémiologiste, PARIS
D^f Christian LUCAS, neurologue, LILLE
P^f Albert MIMRAN, interniste, MONTPELLIER
D^f Véronique NIOBEY[†], généraliste, CHATENAY-MALABRY
D^f Catherine RAVEAU-LANDON, AFSSAPS, SAINT-DENIS
D^f Guy ROSTOKER, AFSSAPS, SAINT-DENIS
D^f Bernard VAISSE, cardiologue, MARSEILLE
Pr Alain DUROCHER, ANAES, PARIS
Dr Marie-José MOQUET, ANAES, PARIS

GROUPE DE LECTURE

P^f Philippe AMOUYEL, épidémiologiste, LILLE
D^f Cherif BADID, néphrologue, LYON
D^f Georges BADOUC, diabétologue, PARIS
D^f Patrick BASTIEN, généraliste, GÉRARDMER
D^f François BEGOM, généraliste, GORCY
P^f Joël BELMIN, gériatre, SEVRAN
P^f François BERTHEZÈNE, endocrinologue, LYON
D^f Isabel BEUCLER, biologiste, PARIS
D^f Guillaume BOBRIE, néphrologue, PARIS
D^f Frédérique BRUDON, neurologue, VILLEURBANNE
D^f Laurent CAPOROSSI, généraliste, LUCCIANA
P^f Bernard CHAMONTIN, cardiologue, TOULOUSE
D^f Bernard CHANU, interniste, CRÉTEIL
P^f Gilles CHATELLIER, biostatisticien, PARIS
D^f Marina CHAUVENET, AFSSAPS, SAINT-DENIS
P^f Georges CHEYMOL, pharmacologue, PARIS

D^f Jean-Pierre CLAVEL, biologiste, NOGENT-SUR-MARNE
D^f Pascal CLERC, généraliste, ISSY-LES-MOULINEAUX
D^f Magali COCAUL-ANDRÉ, diabétologue, PARIS
D^f Joël COGNEAU, conseil scientifique ANAES, CHAMBRAY-LÈS-TOURS
M^{me} Dominique COMBRET, diététicienne, LYON
D^f Nicolas COUDRAY, cardiologue, CAGNES-SUR-MER
D^f François DANY, cardiologue, LIMOGES
P^f Régis DE GAUDEMARIS, cardiologue, GRENOBLE
D^f Thierry DENOLLE, cardiologue, DINARD
D^f Gérard DERRIEN, endocrinologue, ARRAS
D^f Jean-François DESSON, gériatre, CAEN
P^f Bernard DUPUIS, pharmacologue, LILLE
D^f Michel FARNIER, endocrinologue, DIJON
D^f Annick FONTBONNE, épidémiologiste, VILLEJUIF

D^f Bernard FUMEAU, généraliste, ANGOULÊME
D^f Jean-Marie GIRARDEL, biologiste, BELFORT
P^f Michel GODIN, néphrologue, ROUEN
D^f Philippe GOSSE, cardiologue, BORDEAUX
D^f François GUEYFFIER, cardiologue, LYON
D^f Jean-Christophe GUILLERM, interne, SAINT-MAUR-DES-FAUSSES
P^f Daniel HERPIN, cardiologue, POITIERS
D^f Philippe HONORÉ, néphrologue, BRIVE-LA-GAILLARDE
D^f Natalie HOOG-LABOURET, AFSSAPS, SAINT-DENIS
D^f Michel JANOWSKI, interniste, MONTREUIL
D^f Philippe KASSIOTIS, neurologue, VANNES
D^f Jacques-Yves KETELERS, cardiologue, ARMENTIÈRES
P^f Michel KREMPF, maladies métaboliques et nutrition, NANTES
D^f Bernard LANCELIN, cardiologue, LE PLESSIS-ROBINSON
M. Jean-Pierre LANCRY, conseil scientifique ANAES, PARIS
P^f Robert LAUNOIS, économiste, BOBIGNY
P^f Maurice LAVILLE, néphrologue, LYON
M^{me} Catherine LE GALES, économiste, LE KREMLIN-BICÊTRE
P^f Marie-France LE GOAZIOU, généraliste, LYON
P^f Claude LE PEN, économiste, PARIS
D^f Guillaume LUCAS, cardiologue, AMIENS
P^f Richard MARECHAUD, interniste, POITIERS
P^f Michel MARRE, endocrinologue/diabétologue, PARIS
M. Philippe MOSSÉ, économiste, AIX-EN-PROVENCE
P^f Dominique MOTTIER, thérapeute, BREST
D^f François MOUNIER-VEHIER, neurologue, LENS
P^f Jean-Marc ORGOGOZO, neurologue, BORDEAUX
D^f Dominique PETIT, généraliste, LA ROCHELLE
D^f Jean-Jacques PLAISANCE, biologiste, ASNIÈRES
P^f Pierre-François PLOUIN, interniste, PARIS
P^f Louis POGGI, cardiologue, MARSEILLE
D^f Pascal PONCELET, cardiologue, HÉNIN-BEAUMONT
D^f Nicolas POSTEL-VINAY, généraliste, PARIS
Dr Vincent PRADEAU, cardiologue, BORDEAUX
D^f Robert PUJOL, pharmacien, SAINT-BÉAT
P^f Jean-Claude SAILLY, économiste, LILLE
Dr Marie-Laure SEUX, gériatre, PARIS
P^f Didier SICARD, interniste, PARIS
D^f Dominique SIGNEYROLE, AFSSAPS, SAINT-DENIS

P^f Christian TUILLEZ, pharmacologue, ROUEN
D^f Armelle TILLY-GENTRIC, gériatre, BREST
D^f Pablo-Antonio URENA-TORRES, néphrologue, AUBERVILLIERS
D^f Catherine VEYSSIER-BELOT, interniste, SAINT-GERMAIN-EN-LAYE
D^f Frédéric VIRET, pharmacien, SAINT-PRIEST

SOMMAIRE

MÉTHODE GÉNÉRALE.....	9
STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	11
TEXTE DES RECOMMANDATIONS.....	14
ARGUMENTAIRE.....	28
PREMIÈRE PARTIE : DONNÉES CLINIQUES.....	35
I. QUI EST HYPERTENDU ?	35
I.1. Mesure de la pression artérielle	35
I.2. HTA et risque cardio-vasculaire	35
I.3. Évaluation du patient hypertendu.....	37
II. OBJECTIFS DU SUIVI DU PATIENT HYPERTENDU	38
II.1. Prévention primaire de l'HTA et stratégies non médicamenteuses	39
II.2. Observance et éducation du patient hypertendu.....	44
III. STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE DE L'HTA	46
III.1. Niveaux d'intervention	46
III.2. La personnalisation du traitement	47
III.3. Modalités du traitement médicamenteux.....	49
III.4. La prise en charge médicamenteuse est-elle définitive ?.....	54
IV. QUE FAUT-IL FAIRE EN CAS DE CONTRÔLE THÉRAPEUTIQUE INSUFFISANT ?	55
V. FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ASSOCIÉS	57
V.1. HTA et tabac	57
V.2. HTA et diabète de type 2	58
V.3. HTA et dyslipidémies.....	60
VI. ATTEINTE DES ORGANES-CIBLES.....	62
VI.1. HTA et cerveau	62
VI.2. HTA et système cardio-vasculaire	64
VI.3. HTA et rein	67
VII. L'HYPERTENDU ÂGÉ.....	73
VII.1. L'hypertension systolique isolée du sujet âgé	73
VII.2. Objectifs tensionnels et choix thérapeutiques préférentiels.....	74
VII.3. Risques spécifiques liés à l'âge.....	75
VIII. SUIVI DU PATIENT HYPERTENDU ÉQUILIBRÉ	76
IX. CONCLUSION : PROPOSITIONS D'ACTIONS FUTURES.....	77
DEUXIÈME PARTIE : DONNÉES ÉCONOMIQUES.....	78
X. QUELLE MÉTHODE POUR QUELLE ÉVALUATION ?	78
XI. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS	81
XI.1. Prise en charge médicamenteuse.....	81
XI.2. Changement et arrêt du traitement	84
XI.3. Stratégies non pharmacologiques.....	86

XI.4. Traitement sur le lieu de travail.....	87
XI.5. Stratégies de mesure de la pression artérielle	88
XII. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS	89
XIII. DISCUSSION DES DONNÉES ÉCONOMIQUES	90
XIII.1. Validité interne des études sélectionnées	91
XIII.2. Transposabilité des études au contexte français.....	91
XIV. PROPOSITIONS D’ACTIONS FUTURES	92
ANNEXE 1. LES LIMITES DE L’APPROCHE FACTUELLE	93
ANNEXE 2. ESTIMATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE.....	95
ANNEXE 3. PRÉSENTATION DÉTAILLÉE DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES RETENUES	96
ANNEXE 4. PARITÉS DE POUVOIR D’ACHAT DU PIB.....	120
ANNEXE 5. LEXIQUE DES TERMES ÉCONOMIQUES	121
RÉFÉRENCES	123

METHODE GENERALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutés et élaborés avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langue française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau . Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Études comparatives non randomisées bien menées- Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">- Études cas-témoins	C
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">- Études comparatives comportant des biais importants- Études rétrospectives- Séries de cas	Faible niveau de preuve

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée

Les banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et COCHRANE ont été interrogées de 1994 à juin 1999.

Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

La stratégie de recherche a porté sur :

- ↳ Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues de la littérature et méta-analyses.

Cette recherche a été effectuée sur la période 1989-1999, toutes langues confondues.

Les mots clés initiaux suivants :

Hypertension OU *Essential hypertension*

ont été associés à :

Guideline(s) OU *Practice guideline(s)* OU *Health planning guidelines* OU *Consensus development conference* OU *Medical decision making* OU *Decision trees* OU *Decision analysis* OU *Meta-analysis* OU *Literature review*.

175 références ont été obtenues sur MEDLINE, 2 sur HealthSTAR et 313 sur EMBASE.

- ↳ Données épidémiologiques françaises sur l'hypertension

Les descripteurs initiaux ont été croisés à :

Epidemiology.

Cette recherche a été limitée aux publications concernant la population française.

8 références ont été obtenues sur MEDLINE, 4 sur HealthSTAR et 15 sur EMBASE.

- ↳ La littérature française

La banque de données PASCAL a été interrogée pour la période 1996-1999.

221 références ont été obtenues.

- ↳ La prévention primaire

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Primary prevention OU *Preventive medicine*.

23 références ont été obtenues sur MEDLINE, 2 sur HealthSTAR et 49 sur EMBASE.

- ↳ La prise en charge non médicamenteuse

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Diet Therapy OU *Dietetics* OU *Diet, Sodium Restricted* OU *Sodium Restriction* OU *Sodium Intake* OU *Dietary Sodium* OU *Dietary Proteins* OU *Diet, Protein-Restricted*

OU *Protein Intake* OU *Protein Diet* OU *Protein Restriction* OU *Dietary Sucrose* OU *Dietary Fats* OU *Exercise* OU *Exercise Therapy*.

165 références ont été obtenues sur MEDLINE, 2 sur HealthSTAR et 74 sur EMBASE.

↳ L'éducation du patient hypertendu

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

Patient compliance OU *Patient education* OU *Patient acceptance of health care* OU *Patient counseling* OU *Patient guidance*.

124 références ont été obtenues sur MEDLINE, 13 sur HealthSTAR et 178 sur EMBASE.

↳ Les essais randomisés du traitement de l'hypertension (sur la période 1996-1999)

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Therapy OU *Drug therapy*

et à :

*Randomized controlled trial** OU *Double-blind method* OU *Double blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomized controlled trial* OU *Randomization* OU *Random** (dans le titre) OU *Versus* (dans le titre).

502 références ont été obtenues sur MEDLINE, 3 sur HealthSTAR et 279 sur EMBASE.

↳ Les pathologies associées

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Diabetes mellitus OU *Kidney failure* OU *Cerebrovascular disorders* OU *Cerebrovascular accident* OU *Stroke* OU *Cardiovascular diseases* OU *Coronary disease* OU *Ventricular dysfunction, left* OU *Heart left ventricular failure* OU *Dementia* OU *Artery disease* OU *Arterial occlusive diseases* OU *Peripheral occlusive artery disease* OU *Arteriosclerosis* OU *Myocardial infarction* OU *Heart Infarction*.

218 références ont été obtenues sur MEDLINE, 4 sur HealthSTAR et 337 sur EMBASE.

↳ La microalbuminurie

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Microalbuminuria OU *Microalbuminuri** (dans le titre).

108 références ont été obtenues sur MEDLINE et 79 sur EMBASE.

↳ Les examens complémentaires liés aux pathologies associées

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Echocardiography OU *Echocardiography, doppler* OU *Ultrasonography* OU *Ultrasonography, doppler* OU *Electrocardiography* OU *Exercise test* OU *Creatine*

et à :

Cerebrovascular disorders OU *Cerebrovascular accident* OU *Stroke* OU *Cardiovascular diseases* OU *Coronary disease* OU *Ventricular dysfunction, left* OU *Heart left ventricular failure* OU *Dementia* OU *Artery disease* OU *Arterial occlusive diseases* OU *Peripheral occlusive artery disease* OU *Arteriosclerosis* OU *Myocardial infarction* OU *Heart Infarction*.

123 références ont été obtenues sur MEDLINE et 26 sur EMBASE.

La *Cochrane Library* a également été consultée : une revue systématique a été identifiée sur le traitement de l'hypertension chez les sujets âgés.

↳ Les études économiques du traitement de l'hypertension ou de son suivi

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Follow-up studies OU *Follow up* OU *Follow up* (dans le titre) OU *Antihypertensive therapy* OU *Antihypertensive agent**

et à :

Cost allocation OU *Cost benefit analysis* OU *Cost control* OU *Cost of illness* OU *Cost saving* OU *Cost* OU *Cost effectiveness* OU *Economic value of life* OU *Health care cost** OU *Health economic** OU *Economic aspect* OU *Pharmacoeconomics* OU *Economic** (dans le titre).

74 références ont été obtenues sur MEDLINE, 17 sur HealthSTAR et 194 sur EMBASE.

↳ Mesure ambulatoire de la pression artérielle (publications parues de 1996 à juillet 1999)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

Blood pressure monitoring, ambulatory OU (*Blood pressure measurement ET Ambulatory monitoring*).

130 références ont été obtenues sur MEDLINE et 4 sur EMBASE.

↳ La prise en charge sur le lieu de travail

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Workplace OU *Work capacity evaluation* OU *Work capacity* OU *Work environment*.

8 références ont été obtenues sur MEDLINE, 2 sur HealthSTAR et 21 sur EMBASE.

Recherche manuelle

Les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés de janvier à juin 1999.

Revue générales : Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, Concours Médical, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale, Revue du Praticien, Revue du Praticien Médecine Générale, Revue Prescrire.

Revue spécialisées : American Heart Journal, American Journal of Cardiology, American Journal of Hypertension, Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux, British Heart Journal, Cardiology, Circulation, Circulation Research, Clinical and Experimental Hypertension, Hypertension, Journal of Human Hypertension, Journal of Hypertension, Journal of the American College of Cardiology.

738 articles ont été sélectionnés et analysés dont 154 références utilisées pour l'élaboration du

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Depuis les recommandations de l'ANAES de 1997, la publication de nouvelles études a confirmé certaines données : prise en charge de l'HTA dans une approche plus globale du risque cardio-vasculaire, rôle essentiel des mesures non pharmacologiques en prévention et en traitement de l'HTA, indications médicamenteuses plus spécifiques, aspects particuliers de l'HTA du sujet âgé.

Tableau 1. Résumé des points importants.

1. Le mode de vie et la qualité de l'observance (traitements non médicamenteux et médicamenteux) sont essentiels dans la prise en charge du patient hypertendu (recommandation de grade B).
 2. La prescription d'un traitement médicamenteux dépend de l'estimation du risque cardio-vasculaire du patient hypertendu basé sur la présence d'autres facteurs de risque (accord professionnel) :
 - si le risque est élevé, traitements médicamenteux et non médicamenteux sont recommandés dès que le diagnostic d'HTA est confirmé ;
 - si le risque est faible ou moyen, il est recommandé de débiter un traitement médicamenteux en cas de persistance de chiffres élevés après traitement non médicamenteux seul et prise en charge des éventuels facteurs de risque.
 3. Le choix du traitement médicamenteux initial doit être adapté à la situation clinique de chaque patient, et dépend des effets favorables ou défavorables attendus pour certaines indications ou pathologies associées ; en dehors de ces indications spécifiques ou formelles, le choix initial doit se porter sur une des 4 classes médicamenteuses ayant fait l'objet d'essais probants : diurétique thiazidique à faible dose, β -bloquant dihydropyridine de longue durée d'action ou inhibiteur de l'enzyme de conversion (recommandation de grade A).
 4. Lorsque le premier médicament est bien toléré, mais l'effet antihypertenseur insuffisant, l'addition d'un deuxième principe actif devrait être préférée, en privilégiant un diurétique thiazidique si le premier principe ne l'était pas (accord professionnel).
 5. L'objectif à atteindre est une PAS < 140 mmHg et une PAD < 90 mmHg (recommandation de grade A).
 6. Chez le sujet âgé, il est recommandé de prendre en charge efficacement toute élévation isolée de la PAS au-dessus de 160 mmHg chez le sujet âgé, afin de l'abaisser au-dessous de 150 mmHg (recommandation de grade A).
-

LA MESURE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

La mesure de la pression artérielle fait partie de l'examen clinique de routine chez l'adulte. Au cabinet médical, cette mesure peut être faite au moyen d'un appareil électronique validé, avec un brassard adapté, le patient étant depuis plusieurs minutes en position assise ou couchée. Elle est utilement complétée par une mesure en position debout pour dépister une hypotension orthostatique.

En dehors du cabinet médical, la mesure de la pression artérielle par MAPA et auto-mesure peut être utile pour mieux apprécier la réalité de l'HTA (tableau 2) et prévoir le risque de complication cardio-vasculaire. Il n'est pas prouvé que la prise en charge de l'HTA en est améliorée.

Tableau 2. Indications de la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical (MAPA, auto-mesure).

Suspicion d'HTA par « effet blouse blanche ».

Prise en charge de l'HTA résistante.

Symptômes d'hypotension sous traitement antihypertenseur.

ÉVALUATION DU PATIENT HYPERTENDU

Par définition, on parle d'HTA chez l'adulte lorsque la pression artérielle systolique (PAS) est habituellement égale ou supérieure à 140 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique (PAD) égale ou supérieure à 90 mmHg au cabinet médical. Mais de nombreuses études de population ont montré la relation positive et continue entre l'élévation de la pression artérielle et la survenue de maladies cardio-vasculaires, et cette continuité doit pondérer la valeur de tout seuil de définition de l'HTA. Par ailleurs, le niveau tensionnel n'est que l'une des composantes du risque cardio-vasculaire, dont la stratégie de prise en charge nécessite une approche globale (études de niveau 1).

Les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, des examens de laboratoire et autres procédures diagnostiques permettent l'évaluation du patient hypertendu avec 2 objectifs :

- l'identification d'autres facteurs et indicateurs de risque cardio-vasculaire ou de lésions d'organes-cibles, permettant une estimation personnalisée du risque cardio-vasculaire individuel. C'est cette estimation qui déterminera la stratégie de prise en charge globale du patient hypertendu ;
- la recherche de causes identifiables de l'HTA : 1) lors de la découverte de l'HTA si l'évaluation initiale du patient hypertendu a orienté vers une étiologie qu'il faut alors confirmer, 2) en l'absence de signe d'orientation, si les chiffres tensionnels initiaux dépassent 180/110 mmHg, 3) si l'HTA se montre incontestablement résistante au traitement (PAS > 140 ou PAD > 90 mmHg) malgré l'association adaptée de 3 médicaments de classe différente, dont un diurétique.

STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT HYPERTENDU

L'objectif est de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez les patients hypertendus, ce qui suppose de :

- maintenir les chiffres de pression artérielle au-dessous de 140 mmHg pour la PAS, et 90 mm pour la PAD ;
- prévenir, dépister et traiter les complications de l'hypertension ;
- dépister et prendre en charge les facteurs de risque modifiables ;
- favoriser l'observance.

La prévention primaire de l'HTA en population générale devrait être développée en complément de cette approche. En diminuant la prévalence de l'HTA, elle pourrait réduire le nombre d'hypertendus à prendre en charge. En outre, la mise en œuvre des mesures hygiéno-diététiques dans la population des hypertendus serait favorisée par le fait qu'elles n'entreraient pas en contradiction avec le mode de vie ou les pratiques alimentaires de l'ensemble de la population.

1. Niveaux d'intervention

La stratégie proposée est fondée sur une appréciation du risque cardio-vasculaire individuel (accord professionnel) prenant en compte les facteurs et indicateurs de risque cardio-vasculaire, atteinte des organes-cibles, ou maladies cardio-vasculaires associées (*tableau 3*).

Tableau 3. Principaux facteurs et indicateurs de risque cardio-vasculaire et maladies associées pris en compte dans la prise en charge d'un patient atteint d'une hypertension artérielle (adapté de WHO-ISH 1999). Cette liste n'est ni hiérarchique, ni exhaustive.

Âge supérieur à 45 ans chez l'homme et à 55 ans chez la femme.
 Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire à un âge précoce (avant 55 ans chez le père ou 65 ans chez la mère).
 Tabagisme.
 Diabète.
 HDL-Cholestérol < 0,35 g/l (0,9 mmol/l), LDL > 1,90 g/l (4,9 mmol/l).
 Consommation excessive d'alcool.
 Catégories à risque particulier (notamment groupes socio-économiques défavorisés) *.
 Absence d'activité physique régulière.
 Obésité abdominale.
 Atteinte d'un organe-cible.

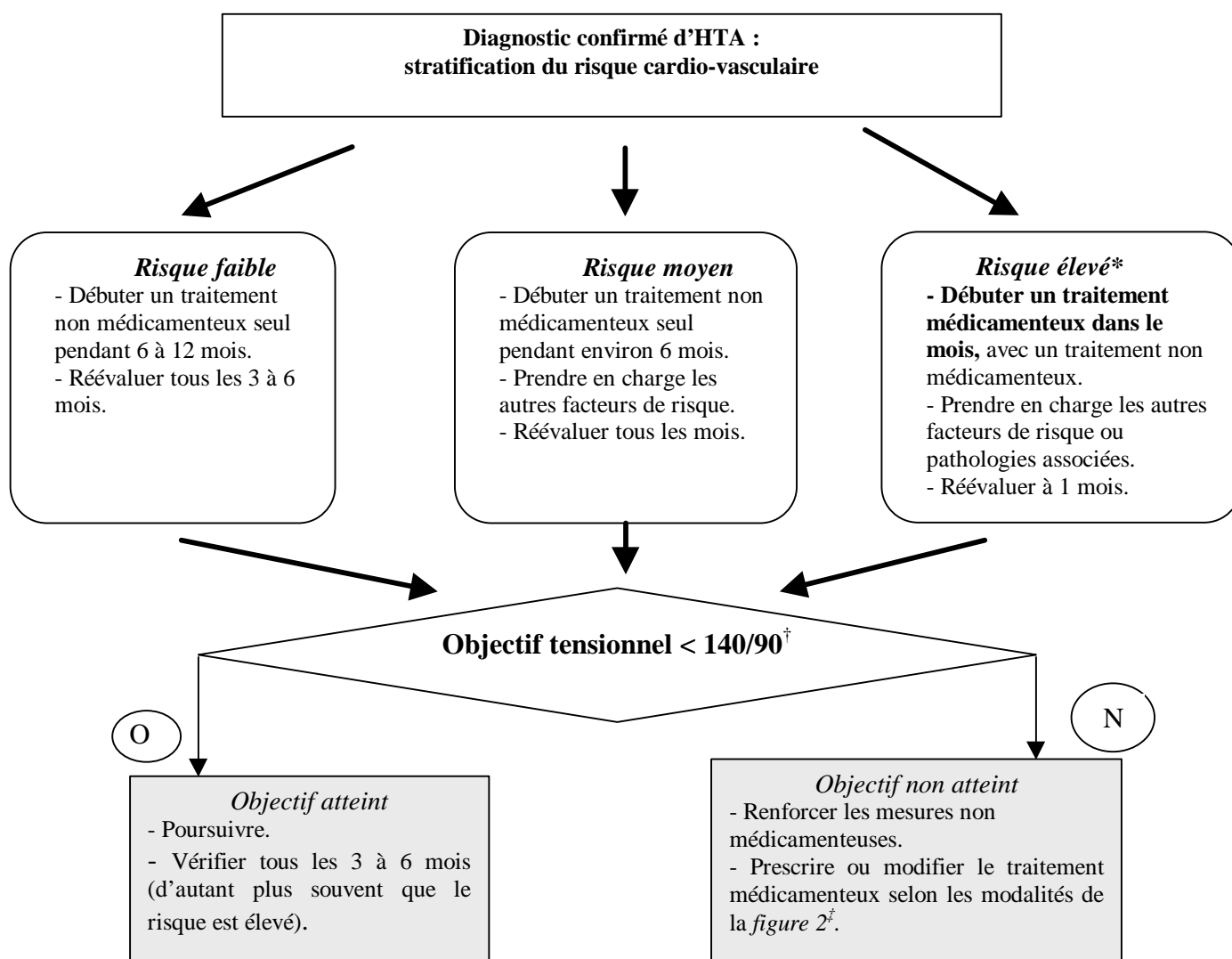
* Les recommandations 1999 du JNC VI et de l'OMS-ISH ont précisé en outre les critères de groupes ethniques et régions géographiques particulièrement exposées, notamment les Afro-Américains et ceux issus de la zone caraïbe. La Guyane et les Antilles françaises sont évidemment concernées. Nombre de ces facteurs de risque ne sont pas modifiables...

L'identification des principaux facteurs et indicateurs de risque cardio-vasculaire et maladies associées permet une stratification du risque (tableau 4) et l'élaboration d'une stratégie par étapes successives combinant l'approche non médicamenteuse et le traitement médicamenteux (figure 1).

Tableau 4. Stratification du risque pour quantifier le pronostic d'un patient atteint d'une hypertension artérielle (adapté de WHO-ISH 1999).

Autre facteur de risque et histoire de la maladie	Grade 1 (HTA « légère ») Systolique 140-159 ou diastolique 90-99	Grade 2 (HTA « modérée ») Systolique 160-179 ou diastolique 100-109	Grade 3 (HTA « sévère ») Systolique ≥180 ou diastolique ≥110
Groupe A : pas d'autre facteur de risque	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
Groupe B : 1-2 facteurs de risque	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
Groupe C : 3 facteurs de risque ou plus, ou atteinte d'un organe-cible, ou diabète*	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

* Dans le cas de maladies cardio-vasculaires associées, le patient doit être considéré comme à risque très élevé quel que soit son niveau tensionnel, et faire l'objet d'une prise en charge spécifique.



* à l'exception des urgences hypertensives, qui ne sont pas l'objet de ces recommandations.

[†] Ou moins dans 2 cas particuliers : diabète et insuffisance rénale.

[‡] Chez les patients à risque faible, une certaine « tolérance » est préconisée si le seul traitement non médicamenteux ne permettait pas d'atteindre l'objectif idéal de 140/90, sous réserve de réévaluation régulière de la situation.

Figure 1. Stratégie de suivi du patient hypertendu.

2. Stratégies non médicamenteuses

Il est recommandé (recommandations de grade B) de :

- réduire le poids en cas de surcharge pondérale ;
- diminuer la consommation d'alcool à moins de 30 ml d'éthanol par jour (soit environ 25 cl de vin ou équivalent) pour les hommes de poids moyen, 15 ml pour les femmes et les hommes de poids plus faible ;
- limiter les apports sodés à 5 à 6 grammes de sel par jour.

Une augmentation raisonnée de l'activité physique aérobie lorsqu'elle est insuffisante et une réduction de consommation des lipides alimentaires saturés sont des éléments complémentaires indispensables. L'arrêt du tabagisme est un objectif essentiel.

L'adoption de ces changements de mode de vie ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement efficace par les antihypertenseurs chez les patients à risque élevé (recommandation de grade A).

3. Choix des médicaments antihypertenseurs et stratégie d'utilisation

Traitement initial

Le choix du traitement médicamenteux initial doit être adapté à la situation clinique de chaque patient, ses caractéristiques physiologiques, et les effets favorables ou défavorables attendus pour certaines indications ou pathologies associées (recommandation de grade A). Ces critères de personnalisation du traitement sont résumés dans les *tableaux 5 et 6*.

En dehors de ces indications spécifiques ou formelles, le choix doit se porter sur une classe médicamenteuse ayant fait l'objet d'essais probants : diurétique thiazidique à faible dose, b- bloquant, dihydropyridine de longue durée d'action, ou inhibiteur de l'enzyme de conversion (recommandation de grade A). Le choix initial pourra tenir compte du fait que les données probantes concernant les diurétiques ou les b- bloquants sont encore actuellement les plus nombreuses, en l'attente des résultats des études en cours. Dans de nombreux essais randomisés, seuls les diurétiques thiazidiques à faible dose ont prouvé leur efficacité en termes de mortalité totale, mais 2 essais récents chez les sujets hypertendus de plus de 60 ans ont montré une efficacité équivalente des 4 grandes classes thérapeutiques. En termes de morbidité cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire, les 4 classes citées ont une efficacité comparable.

Par ailleurs, des études médico-économiques ont montré que la prise en charge par diurétiques ou β -bloquants est peu coûteuse.

Il est recommandé de débiter par une monothérapie ou par une association fixe pouvant être prescrite en première intention, et de préférence en une seule prise quotidienne pour une meilleure observance (accord professionnel).

Tableau 5. Indications préférentielles des principales classes médicamenteuses de l'HTA à prescrire en première intention (en l'absence de contre-indications*), et poursuivre si l'objectif tensionnel est atteint.

Indications formelles*	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète type 1 avec protéinurie : IEC - Insuffisance cardiaque : IEC, diurétiques - Hypertension systolique isolée du sujet âgé : diurétiques thiazidiques, antagonistes calciques (groupe DHP) en alternative - Infarctus du myocarde : β-bloquants, IEC (en cas de dysfonction systolique) - Insuffisance rénale : bénazepril (sauf contre-indication spécifique)
Indications spécifiques	Voir <i>tableau 6</i>
En l'absence d'indications formelles ou spécifiques*	Diurétiques ou β -bloquants

* selon les résultats des essais randomisés

Tableau 6. Éléments à prendre en considération pour la personnalisation du traitement antihypertenseur. Adapté du JNC VI (à partir de l'information contenue dans les Autorisations de Mises sur le Marché - AFSSAPS)

Indication	Traitement médicamenteux
<i>Indications formelles en l'absence de contre-indications</i>	
Diabète (type 1) avec protéinurie	IEC
Insuffisance cardiaque	IEC, diurétiques
HTA non compliquée du sujet âgé	diurétiques thiazidiques de préférence, AC* en alternative (DHP longue durée d'action)
Infarctus du myocarde	β-bloquants, IEC (en cas de dysfonction systolique)
<i>Effets favorables possibles sur la comorbidité</i>	
Angor	β-bloquants, AC
Tachycardie et fibrillation auriculaire	β-bloquants, vérapamil.
Diabète (types 1 et 2) avec protéinurie	IEC (de préférence)
Diabète (type 2)	β-bloquants cardioselectifs, diurétiques à faible dose, IEC
Tremblement essentiel	propranolol
Insuffisance cardiaque	bisoprolol, carvedilol (avec PE très strictes), diurétiques (notamment spironolactone)
Hyperthyroïdie	β-bloquants
Migraine	métoprolol, propranolol
Infarctus du myocarde	verapamil
Insuffisance rénale (prudence en cas d'hypertension réno-vasculaire ou si la créatininémie est $\geq 150 \mu\text{mol/l}$, soit 17 mg/l)	bénazépril
<i>Effets défavorables possibles sur la comorbidité[†]</i>	
Maladie bronchospastique	CI : β-bloquants non CS, et CS si forme sévère
Dépression	PE : α-agonistes d'action centrale CI : réserpine, méthyl dopa si forme sévère
Diabète (types 1 et 2)	PE : β-bloquants
Goutte	PE : diurétiques
Bloc auriculo-ventriculaire du 2 ^e ou 3 ^e degré	CI : β-bloquants, AC (non DHP)
Insuffisance cardiaque	PE : β-bloquants [‡] (sauf carvedilol), AC (sauf amlodipine et fêlodypine)
Hépatopathie	PE : labétalol Chlorhydrate, CI : méthyl dopa
Artériopathie périphérique	CI : β-bloquants sans cardioselectivité et cardioselectifs si forme sévère
Grossesse	CI : IEC, arAII
Insuffisance rénale	PE : diurétiques épargneurs du potassium
Maladie réno-vasculaire	PE : IEC, arAII

CI = contre-indication PE = précaution d'emploi IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion AC = antagonistes calciques ;

DHP = dihydropyridine ASI = activité sympathomimétique intrinsèque CS = cardioselectif arAII = antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.

* En référence à l'étude Syst-Eur. Les diurétiques thiazidiques à faible dose restent le traitement de référence en première intention ;

[†] En l'absence de contre-indications, les médicaments signalés peuvent être utilisés sous surveillance étroite ;

[‡] La place des β-bloquants (autres que le bisoprolol et le carvedilol) dans l'insuffisance cardiaque nécessite de grandes précautions. Certains patients en tireront bénéfice, d'autres subiront des effets délétères, sans que l'on puisse le prévoir. De strictes précautions de surveillance sont nécessaires.

Évaluation et adaptation du traitement initial

L'efficacité et la tolérance du traitement doivent être évaluées après un délai de l'ordre de 4 à 8 semaines, variable selon le niveau de risque estimé (accord professionnel). L'objectif tensionnel est une PAS à moins de 140 mmHg et une PAD à moins de 90 mmHg.

Lorsque le premier médicament est bien toléré, mais l'effet antihypertenseur insuffisant, l'addition d'un deuxième principe actif devrait être préférée, en privilégiant un diurétique thiazidique si le premier principe actif ne l'était pas (accord professionnel). Les combinaisons à doses fixes permettent de simplifier la prescription et l'observance pour un coût financier plus faible.

Tableau 7. Associations antihypertensives additives (ces options n'ont jamais fait l'objet d'essais comparatifs).

-
- β -bloquants + diurétiques
 - β -bloquants + antagonistes calciques (dihydropyridines)
 - IEC + diurétiques
 - IEC + antagonistes calciques
-

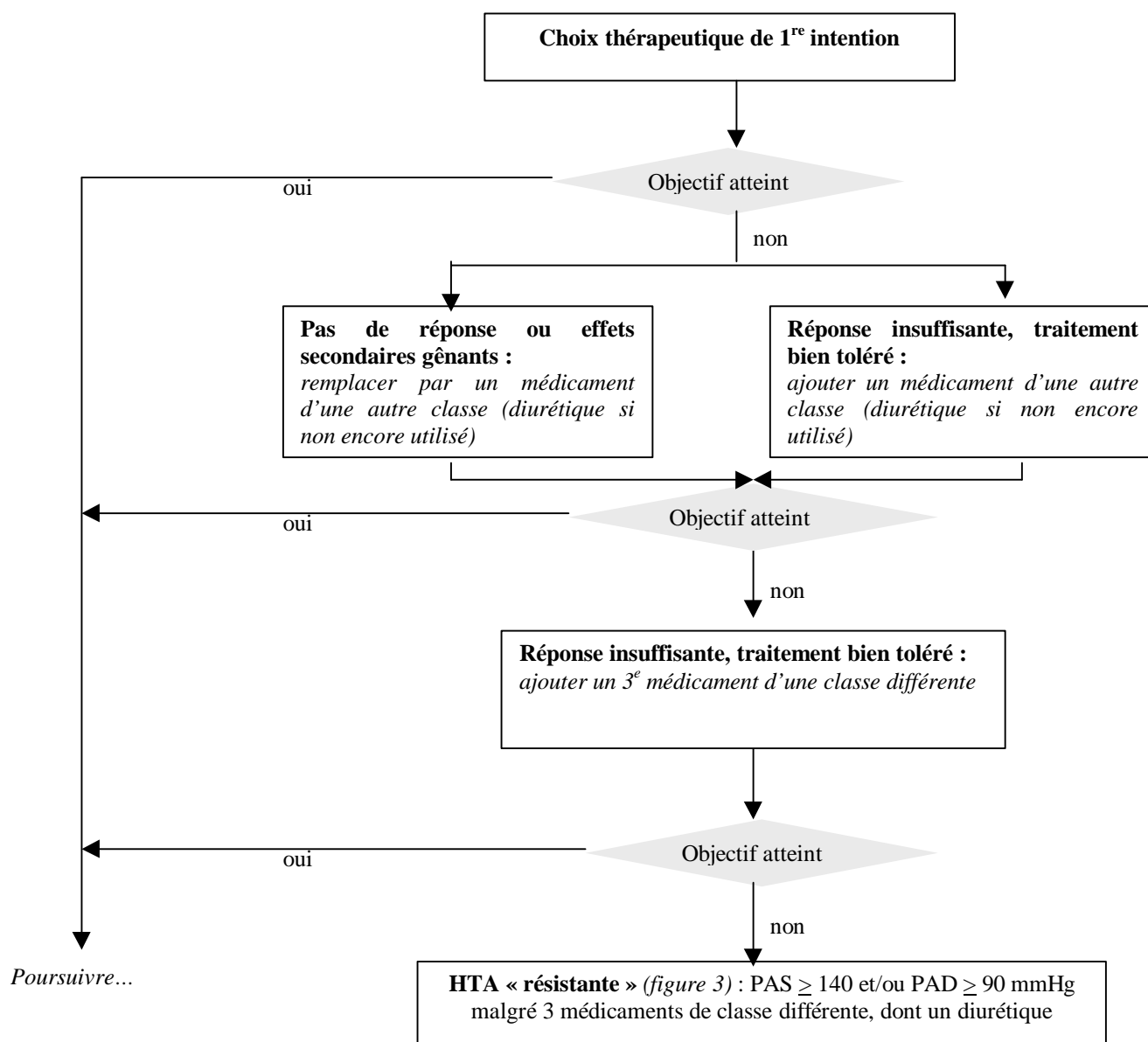


Figure 2. Stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux.

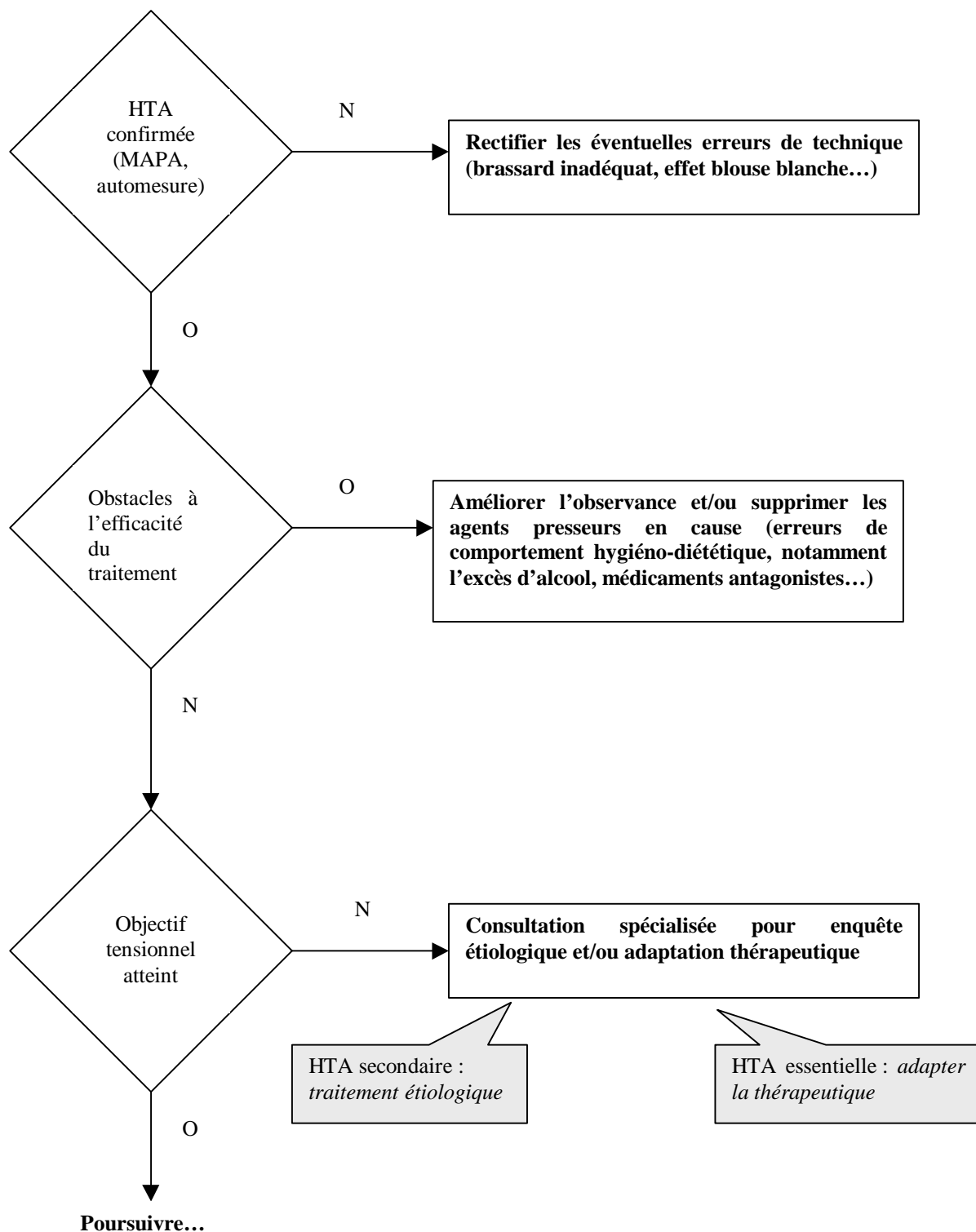


Figure 3. Stratégie diagnostique et thérapeutique en cas de contrôle thérapeutique insuffisant.

Arrêt du traitement

Une tentative de diminution des doses et du nombre d'antihypertenseurs prescrits peut être envisagée sans risque lorsque les chiffres tensionnels sont redevenus normaux depuis au moins 6 à 12 mois (recommandation de grade B). Cette réduction doit être lente et progressive, et soigneusement accompagnée. Les chances de réussite sont d'autant plus grandes que l'HTA antérieure n'était que modérée ou qu'il y a eu de notables changements de mode de vie (réduction pondérale, réduction de la consommation d'alcool, diminution de consommation de sel ou augmentation de l'exercice physique).

4. Observance

L'observance du traitement suppose dans la relation médecin-malade un volet éducatif personnalisé très concret (recommandations de grade B) :

- d'information sur l'HTA, ses complications et son traitement, à partir des connaissances et représentations du patient sur sa maladie ;
- de négociation des objectifs de réduction de poids, de durée d'exercice physique ;
- de simplification de posologie, une seule prise quotidienne étant préférable pour la plupart des patients.

L'observance du traitement dépend également des conditions pratiques du suivi, et notamment de la coordination entre les différents acteurs de santé intervenant auprès du patient hypertendu.

HTA ET FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ASSOCIÉS

1. Tabagisme

L'arrêt de la consommation tabagique est recommandé le plus tôt possible, ainsi qu'une abstinence durable, et reste bénéfique quel que soit l'âge (recommandation de grade B).

Une aide à l'arrêt du tabac sera proposée à tout hypertendu fumeur. Celle-ci reposera sur une évaluation de la dépendance envers la nicotine par le test de Fagerström, la prescription de timbres transdermiques de nicotine aux patients dépendants et le recours, pour les patients fortement dépendants, à une prise en charge spécialisée en centre de tabacologie ou dans un centre traitant les addictions.

2. Anomalies métaboliques

Le dosage de la glycémie et des paramètres lipidiques est recommandé au moins tous les 3 ans lorsque le premier dosage est normal et qu'il n'y a pas eu de modification du poids ou du mode de vie.

- Diabète de type 2

Le niveau tensionnel optimal à atteindre chez un patient diabétique hypertendu pour prévenir la survenue des complications micro et macroangiopathiques ou éviter leur progression n'est pas connu. Un objectif tensionnel de 140/80 est recommandé (recommandation de grade C).

Il est recommandé d'utiliser en première intention soit un b-bloquant cardiosélectif, soit un diurétique à faible dose, soit un IEC (recommandation de grade B). L'hypertension

artérielle du diabétique de type 2 nécessite fréquemment le recours à une plurithérapie. Une évaluation spécialisée est recommandée (accord professionnel).

- Dyslipidémies

L'association à l'HTA d'une dyslipidémie impose un traitement efficace des 2 pathologies (recommandation de grade A). Au terme de 6 mois d'une diététique appropriée et après obtention du meilleur contrôle possible du niveau tensionnel, la valeur du LDL-cholestérol sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipidémiant.

HTA ET ORGANES-CIBLES

HTA et cerveau

Le traitement antihypertenseur est efficace en prévention des AVC (études de niveau 1) et du déclin cognitif (qualité de preuves de niveau 2) chez le patient hypertendu. Il répond aux règles générales de la prise en charge médicamenteuse décrites précédemment (recommandation de grade A).

L'existence d'une maladie cérébro-vasculaire est une indication du traitement antihypertenseur, avec les mêmes objectifs tensionnels que dans la population générale (recommandation de grade A).

HTA et système cardio-vasculaire

Le dépistage de maladies cardio-vasculaires associées à l'HTA est essentiel. Leur diagnostic implique la notion de risque très élevé quel que soit le niveau tensionnel, et impose une prise en charge spécifique.

Il est recommandé une fois par an de procéder à l'examen clinique suivant :

- interrogatoire à la recherche de signes typiques ou atypiques évocateurs d'angor, d'insuffisance cardiaque et/ou de claudication intermittente et/ou d'accident cérébral ischémique transitoire ;
- palpation des pouls pédieux et tibial postérieur ; palpation de l'abdomen ;
- auscultation à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux.

L'électrocardiogramme (ECG) de repos doit être fait au cours du bilan initial du patient hypertendu. Il est recommandé en cas de signes d'appel au cours du suivi. Il peut être proposé à titre systématique tous les 3 ans (accord professionnel). Aucune autre exploration complémentaire n'est recommandée, sauf cas particulier, chez le patient asymptomatique dont l'ECG de repos est normal (accord professionnel).

HTA et rein

Le dépistage d'une atteinte rénale a pour but de prévenir et ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale, complication grave de l'HTA.

Il est recommandé de doser tous les 3 ans la créatininémie et la kaliémie à jeun, et de calculer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft, lorsque le premier dosage est normal (accord professionnel). Chez les patients dont le traitement peut induire

des modifications de la créatinine (diurétiques, IEC, ou ARA II), un dosage annuel de la créatinine et du ionogramme sanguin est recommandé. La protéinurie doit être recherchée par bandelette urinaire standard ou examen de laboratoire au moins tous les 5 ans lorsque la première recherche est négative. La recherche systématique de la microalbuminurie n'est recommandée que chez l'hypertendu diabétique où sa présence incite à renforcer la prise en charge dans tous les domaines. Une protéinurie et dans le cas du diabétique une microalbuminurie confirmées doivent être quantifiées sur les urines des 24 heures.

Un examen cyto bactériologique des urines systématique annuel n'est pas recommandé.

Des explorations complémentaires, à commencer par la mesure de la clairance de la créatinine endogène, doivent être envisagées dans les cas suivants (accord professionnel) : présence d'une protéinurie, d'une hématurie ou d'une infection urinaire ; créatininémie > 105 $\mu\text{mol/l}$ (11,8 mg/l) chez la femme et > 135 $\mu\text{mol/l}$ (15,2 mg/l) chez l'homme ; clairance calculée (Cockcroft) ≤ 60 ml/min.

Les hypertendus insuffisants rénaux doivent être traités, en l'absence de contre-indication, par un IEC, le plus souvent associé à un diurétique thiazidique ou de l'anse. Un contrôle tensionnel strict est recommandé chez l'insuffisant rénal hypertendu pour retarder la dialyse. L'objectif tensionnel à atteindre en cas d'insuffisance rénale, quel que soit le traitement requis, se situe au-dessous de 130/85 mmHg, et de 125/75 mmHg si la protéinurie est supérieure à 1 g/24 heures (recommandation de grade C). En cas d'insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 135 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme et 105 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme) la prescription d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être faite sous surveillance biologique rapprochée de la créatininémie et de la kaliémie.

L'HYPERTENDU ÂGÉ

L'HTA du sujet âgé, même lorsqu'elle ne concerne que la PAS, présente un risque de complications cardio-vasculaires plus élevé que chez le sujet plus jeune. Il est prouvé que sa prise en charge diminue ce risque. La PAS est un meilleur prédicteur du risque (événements graves cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et rénaux, et mortalité de toute cause) que la PAD, et d'autant plus que le sujet est plus âgé.

Il est recommandé (recommandation de grade A) de prendre en charge efficacement toute élévation de la pression artérielle systolique au-dessus de 160 mmHg. L'objectif à atteindre est de l'abaisser au-dessous de 150 mmHg (recommandation de grade B).

Tableau 8. Stratégie de prise en charge du patient de plus de 65 ans sans maladie cardio-vasculaire associée.

Critères retenus pour la décision thérapeutique	Stratégie de prise en charge
1. PAS < 160 et PAD < 95	1. Traitement non médicamenteux et suivi.
2. PAS 160-179 et PAD < 95	2. Traitement non médicamenteux et suivi sur 3 mois. Débuter alors un traitement médicamenteux si la PAS reste ≥ 160 . L'objectif à atteindre est une PAS ≤ 150 .

Le traitement non médicamenteux est indispensable et a fait la preuve de son efficacité. Il doit être le cas échéant complété par un traitement médicamenteux adapté à la situation clinique de chaque patient et tenant compte des pathologies associées et des polymédications particulièrement fréquentes chez le sujet âgé. En dehors d'indications spécifiques ou formelles, le choix initial doit se porter préférentiellement sur un diurétique

thiazidique à faible dose (recommandation de grade A), dont de nombreux essais contrôlés ont montré l'effet sur la réduction de morbidité ou de mortalité. En cas de contre-indication ou d'échec du traitement par diurétiques thiazidiques à faible dose, les b-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et les dihydropyridines de longue durée d'action sont une alternative possible.

La recherche d'une hypotension orthostatique sous traitement antihypertenseur doit être systématique chez le patient hypertendu âgé. Une attention toute particulière doit être prêtée au risque rénal, notamment en cas de prescription de médicaments à potentiel néphrotoxique et de polymédication. La surveillance du taux de la créatinine sanguine et de sa clairance est particulièrement importante chez le sujet âgé (recommandation de grade A).

Le nombre de patients hypertendus âgés de plus de 80 ans inclus dans les essais thérapeutiques est peu important mais les conclusions de ces études sont en faveur de la poursuite au-delà de 80 ans d'un traitement antihypertenseur commencé antérieurement. Le risque iatrogène, la complexité de la prise en charge chez un patient aux pathologies fréquemment associées, imposent d'établir un choix des priorités, où l'HTA n'est en discussion que si elle présente un risque à court terme. En cas de découverte d'une HTA après 80 ans, le respect de la qualité de vie et l'appréciation de l'âge physiologique, plus que chronologique, sont les principaux éléments décisionnels.

SUIVI DU PATIENT HYPERTENDU ÉQUILIBRÉ

La fréquence des consultations chez un patient hypertendu équilibré dépend de l'évaluation de son niveau de risque cardio-vasculaire et de son observance. Elle ne repose sur aucune étude de stratégie. Un rythme annuel de 3 ou 4 semble correspondre à un accord professionnel conforme aux pratiques. Ces consultations ont pour but de s'assurer tout au long du suivi, grâce à l'examen clinique et quelques examens complémentaires simples, que :

- l'objectif tensionnel est atteint (l'automesure et la MAPA sont ici en discussion) ;
- l'observance est véritablement acquise à la fois aux changements de mode de vie (réduction des facteurs de risque modifiables) et à une prise médicamenteuse régulière : aspects éducatifs, recherche d'effets secondaires des médicaments (notamment l'hypotension orthostatique chez les patients âgés) ;
- il n'apparaît pas de nouveaux facteurs de risque ou maladies cardio-vasculaires associées.

CONCLUSION

La réalisation des objectifs dépend largement de leur application en soins primaires. Il est recommandé de mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires pour que les professionnels s'approprient ces recommandations afin d'améliorer la prise en charge encore insuffisante des patients hypertendus, depuis le dépistage jusqu'à la mise en application de stratégies de suivi permettant une meilleure prévention du risque cardio-vasculaire.

Le groupe de travail préconise la réalisation d'études complémentaires prioritairement dans les domaines suivants :

- prévention primaire de l'hypertension artérielle ;
- éducation du patient hypertendu ;

- **évaluation de paramètres prédictifs tels que la microalbuminurie et l'hypertrophie ventriculaire gauche ;**
- **évaluations clinique et économique de différentes stratégies de prise en charge de l'HTA non compliquée et comparaison de différents seuils d'intervention en fonction du risque cardio-vasculaire ;**
- **évaluations économiques prenant en compte la qualité de vie des patients ;**
- **évaluation coût-efficacité de l'automesure et la MAPA ;**
- **évaluation de l'intérêt du calcul du risque cardio-vasculaire dans la prise en charge du patient hypertendu ;**
- **organisation et évaluation de réseaux de soins ayant pour objectif la prise en charge de l'HTA.**

ARGUMENTAIRE

Le groupe de travail a répondu à neuf questions :

1. Qui est hypertendu ?
2. Quels sont les objectifs généraux du suivi du patient hypertendu ? Importance de la prévention primaire et de l'observance.
3. Quels sont les objectifs tensionnels à proposer, quel est le suivi à recommander pour atteindre ces objectifs ? Peut-on arrêter un traitement médicamenteux ?
4. Que faut-il faire en cas d'échappement thérapeutique ?
5. Quels sont les objectifs à proposer vis-à-vis des autres facteurs de risque cardio-vasculaire et quel est le suivi à recommander pour atteindre ces objectifs ?
6. Quel est le suivi à recommander pour prévenir et dépister les complications de l'HTA ?
7. Y a-t-il un suivi spécifique de l'hypertendu âgé ?
8. Quel est le rythme des consultations et des examens à recommander pour le suivi du patient hypertendu non compliqué ?
9. L'approche économique apporte-t-elle des arguments supplémentaires aux données cliniques ?

Pour répondre à ces neuf questions, ce travail a actualisé les recommandations émises en 1997 par le précédent groupe de travail de l'ANAES (1), en analysant les recommandations plus récentes du Joint National Committee VI (2) ainsi que de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'Hypertension SIH (3). Il s'est aussi appuyé sur les données d'épidémiologie descriptive françaises concernant l'HTA et sur les principales études d'évaluation des thérapeutiques publiées depuis les précédentes recommandations.

Pour l'analyse des études économiques, les études identifiées ont été soumises à une grille de sélection établie en fonction d'un certain nombre de critères déterminés au préalable (4), tels que la perspective adoptée pour l'évaluation, l'indicateur d'efficacité, la quantification des coûts. Les autres publications issues de la recherche documentaire ont été étudiées, mais ne correspondaient pas aux critères de sélection établis et ont donc été écartées de l'analyse. Il s'agissait soit d'études ne traitant pas directement du sujet, soit de réflexions d'auteurs ne s'appuyant sur aucune base scientifique possible, soit d'études plus détaillées, mais comportant de nombreux biais. À l'issue de cette sélection les 21 études sélectionnées ont ensuite été soumises à une grille de lecture, visant à présenter de manière homogène, sous forme de tableaux récapitulatifs, leurs résultats (*annexe 3*). Cette grille permet d'identifier une typologie des coûts évalués et de distinguer les éléments suivants :

- la perspective adoptée ;
- le type d'évaluation ;
- les stratégies valorisées ;
- les populations incluses dans l'étude ;
- la nature de la comparaison ;
- le mode de valorisation des coûts.

INTRODUCTION : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES, NOUVELLE APPROCHE DU PATIENT HYPERTENDU ET PROBLEMATIQUE ECONOMIQUE

Données épidémiologiques internationales

Les recommandations du 6^e *Joint National Committee* (JNC VI) en 1997 (2), puis de l'OMS-SIH en 1999 (3), ont amené à une approche nouvelle du patient hypertendu.

Le JNC VI (2) s'est appuyé sur les données des enquêtes épidémiologiques NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), NHANES II (1976-80), NHANES III phase 1 (1988-91), et NHANES III phase 2 (1991-94) pour quantifier les spectaculaires réductions de mortalité et morbidité liées à l'HTA durant ces dernières décennies. Mais cette amélioration ne s'est pas maintenue depuis 1993, date de publication du JNC V (5). Les taux d'accident vasculaire cérébral (AVC) ont légèrement augmenté. L'incidence des cardiopathies ischémiques, qui diminuait régulièrement, semble stabilisée. L'incidence de néphropathies au stade terminal (où l'HTA est le 2^e antécédent par ordre de fréquence, après les néphropathies glomérulaires), la prévalence de l'insuffisance cardiaque (la grande majorité des sujets atteints a des antécédents d'HTA) ont augmenté. Enfin, la période 1991-94 a été caractérisée par une diminution du pourcentage de patients se sachant hypertendus (68,4 % contre 73 % dans la période 1988-91), une diminution du nombre de patients traités (53,6 % contre 55 %), et une diminution du pourcentage d'hypertendus contrôlés (27,4 % contre 29 %). Les maladies cardiaques et les AVC restent, respectivement, la première et la troisième cause de décès aux États-Unis, et imposent une énorme charge financière et sociale aux citoyens américains (plus de 259 milliards de dollars US en cumulant les coûts directs et indirects).

L'OMS (3) a fait le même constat à l'échelle mondiale : la seconde moitié du XX^e siècle a vu une diminution progressive de la mortalité par maladie cardio-vasculaire en Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Japon, et Australie, au fur et à mesure de l'amélioration du contrôle de l'HTA dans ces régions. Mais les constatations américaines de l'étude NHANES sont identiques dans tous les pays cités. Plus encore, une « seconde vague » épidémique de maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires s'étend rapidement dans les pays en voie de développement et les anciennes républiques de l'Est, respectivement 1^{re} et 4^e cause de mortalité prévisible dans ces pays pour les années 2020.

Ces tendances récentes semblent inverser un processus de progrès constant : le contrôle de l'HTA est l'un des plus grands problèmes tant de santé individuelle que de santé publique de notre époque.

Données épidémiologiques françaises

Une prise en charge insuffisante malgré des progrès notables

Les données épidémiologiques françaises (6) abondent dans le sens du JNC et de l'OMS : les maladies cardio-vasculaires représentent la 1^{re} cause de mortalité en France. Les cardiopathies ischémiques ont été la cause déclarée de 47 267 décès en 1996, dont 16 078 chez les personnes de moins de 75 ans. La baisse a été sensible depuis 1991 (-11 % tous âges confondus, -15 % pour les moins de 75 ans) et plus favorable aux femmes (-14 / -17 %). Les maladies cérébro-vasculaires ont causé 43 455 décès en 1996, dont 9 856 pour les moins de 75 ans. Ces progrès notables sont toutefois nettement inférieurs à ceux de la période précédente et en particulier 1985-90 (*tableau 2*). L'efficacité du traitement médicamenteux n'est pas en cause : on peut attribuer aux antihypertenseurs une partie de la diminution des décès par maladie coronarienne ou AVC de ces dernières décennies. Mais on peut être beaucoup plus critique sur le critère de l'efficacité, en France comme dans les autres pays.

Chamontin et al. (7,8) ont étudié la prévalence, le traitement, et le contrôle de l'HTA en médecine générale en France en 1994. Cette étude a été réalisée à partir des données d'un échantillon national représentatif de 235 généralistes établi par SOFRES médical. 12 351 patients ont été inclus, dont 5 020 hypertendus, soit 41 %. La prévalence de l'HTA augmentait avec l'âge, passant de 8 %, pour les patients entre 18 et 34 ans, à 79 % pour ceux de 80 ans et plus. La courbe de pression artérielle en fonction de l'âge a bien montré une augmentation de la pression artérielle avec l'âge. Cette augmentation était plus marquée pour la PAS que pour la PAD. 40 % (2 035) des patients hypertendus n'étaient pas traités. 235 patients (4,6 %) restaient à risque élevé (PAS \geq 180 mmHg, ou PAD \geq 105 mmHg), soit 1 patient par généraliste et par semaine pour la durée de l'étude. Les patients hypertendus de 65 ans ou plus étaient plus souvent traités (53 %) que ceux de 18 à 64 ans (47 %). Parmi ces patients hypertendus traités, seulement 28 % des moins de 64 ans, et 21 % des plus de 64 ans, avaient un contrôle suffisant (pression artérielle < 140/90 mmHg). Comme dans toutes les grandes enquêtes épidémiologiques faites à ce jour, 7 patients hypertendus traités sur 10 avaient une pression artérielle < 160/95 mmHg.

Trois registres français des cardiopathies ischémiques ont participé à l'étude WHO-MONICA (*multinational MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease*): Lille, Strasbourg, et Toulouse à partir de 1985 (9). Ils ont permis l'analyse des tendances évolutives dans ces 3 régions. Dans le Bas-Rhin et en Haute-Garonne, il a été observé que l'infarctus du myocarde était moins fréquent et moins souvent fatal, à la fois chez les hommes et chez les femmes. En revanche, dans la Communauté Urbaine de Lille, la diminution de l'incidence des coronaropathies a été peu importante, et la mortalité est restée élevée. Cette relative stabilité de l'incidence et de la létalité pose le problème d'une meilleure prévention à la fois primaire et secondaire. Dans une étude transversale sur un échantillon représentatif (pour l'âge et le sexe : 1 924 hommes et 1 974 femmes de 35 à 64 ans) des 3 régions des registres (10), la prévalence de l'HTA était respectivement de 40,2 %, 43,8 %, et 27,7 % chez les hommes et de 31,5 %, 33,8 %, et 18,9 % chez les femmes à Lille, Strasbourg et Toulouse. L'HTA était considérée comme contrôlée lorsque la PAS était au-dessous de 160 mmHg et la PAD au-dessous de 95 mmHg. Dans l'échantillon, 51,8 % des hommes hypertendus avaient connaissance du problème, 30 % avaient des médicaments antihypertenseurs, et 9,2 % avaient une HTA contrôlée. Chez les femmes, les chiffres étaient respectivement de 69,8 %, 51,2 %, et 25,3 % ($p < 0,001$). La connaissance de l'HTA était plus souvent associée à la prise d'un traitement en Haute-Garonne (81 % pour les hommes et 84,7 % pour les femmes). Au total, il n'y avait que 30,7 % des hommes et 49,4 % des femmes traités dont le contrôle tensionnel était acquis.

Tableau 1. Résultats définitifs des 10 années d'enregistrement WHO-MONICA en France (9).

Registres MONICA coronaropathies (tendances annuelles relevées entre 1985 et 1994)	LILLE		STRASBOURG		TOULOUSE	
	1 070 000 habitants (339 000 35-64 ans)		965 000 habitants (333 000)		960 000 habitants (321 000)	
	H	F	H	F	H	F
% changement annuel incidence	-1,1	-1,6	-2,1*	-6,6*	-3,9*	-1,7
Mortalité / coronaropathie	-0,3	0,8	-3,8*	-2,3*	-1,7	-3,6*
Létalité	-1,5	-0,7	-6,2*	-8,3*	-5,7*	-4,4*

* net et significatif

Le gradient Nord-Sud

Les registres WHO-MONICA montrent l'existence d'un gradient européen Nord-Sud du risque lié à l'HTA. Les résultats d'une enquête transversale faite à Lille (1986-89), Strasbourg, et Toulouse (1985-87), sur des échantillons de 4 576 hommes et femmes de 25 à 64 ans représentatifs de ces populations ont été résumés dans le *tableau 2* (11). Les résultats de la Communauté Urbaine de Lille sont semblables à ceux des centres belges (Gand et Charleroi), ceux du Bas-Rhin semblables à ceux d'Augsbourg, et ceux de Toulouse très proches de ceux de Barcelone.

Tableau 2. Données des enquêtes transversales 1985-89 des 3 registres français (11).

Registres MONICA (enquête sur échantillon représentatif 1985-89)	LILLE		STRASBOURG		TOULOUSE	
	1 070 000 habitants (339 000 35-64 ans)		965 000 habitants (333 000)		960 000 habitants (321 000)	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
HTA (>160/95 et/ou tt anti HTA (%))	34,4	27	42,5	32,3	27,4	19,1
HTA traitée (% des hypertendus)	51,7	76,6	49,1	66,1	71	81
Chiffres tensionnels contrôlés par le traitement (PAS < 160 et PAD < 95) (% des hypertendus traités)	32,6	60,2	24,7	42,9	40,9	44,8
Fumeurs (%)	43,4	20,4	35,4	17,1	37,1	17,8
Dyslipidémiques traités (%)	5	5,1	3,5	3	5,6	4,8
Diabétiques traités (%)	3,9	3,2	3,4	2,7	5,2	3,4
Index pondéral (kg/m ²)	25,4	25	27,3	26,7	26,7	24,8

Une étude faite en Bretagne dans le centre d'examen de santé de la Sécurité Sociale a donné des chiffres similaires dans la tranche d'âge des registres MONICA. 32 330 hommes et 33 158 femmes ont été examinés du 1^{er} janvier 1988 au 31 décembre 1991 (12). La fréquence de l'HTA était de 16,2 % en moyenne, 22,5 % chez l'homme et 11,2 % chez la femme ($p < 0,001$). Cette différence homme-femme a été retrouvée dans chaque classe d'âge. Les résultats ont été respectivement de :

- 1,4 % et 0,8 % pour la classe des 10 à 19 ans ;
- 8,6 % et 3,5 % pour les 20 à 29 ans ;
- 17,8 % et 6 % pour les 30 à 39 ans ;
- 26,8 % et 12,7 % pour les 40 à 49 ans ;
- 41,7 % et 27,7 % pour les 50-59 ans ;
- 47 % et 35,2 % pour les 60-65 ans.

Les résultats de WHO-MONICA ont permis de relativiser la notion de « paradoxe français » décrit dans de nombreuses études. La France occupe actuellement encore une position privilégiée en ce qui concerne la maladie cardio-vasculaire. Selon l'INSERM (13), 176 000 personnes meurent chaque année en France de maladies cardio-vasculaires (33 % de la mortalité globale). Elles sont la 1^{re} cause de mortalité chez les femmes (31,5 p. 10 000) et la 2^e chez les hommes (27,9 p. 10 000, la première étant les tumeurs 31,3 p. 10 000). Depuis 1950, les taux de mortalité par AVC et mortalité cardiaque ont fortement régressé, davantage chez les femmes que chez les

hommes. France, Espagne, Grèce, Italie, Portugal et Israël forment un groupe de 6 pays du pourtour méditerranéen qui a le taux de mortalité cardio-vasculaire le plus bas, pour les 2 sexes. Ces taux sont inférieurs à ceux observés pour les États-Unis, le Royaume-Uni, et l'Allemagne (tableau 3).

Tableau 3. Comparaison des taux de mortalité (pour 100 000 habitants) standardisés selon la structure d'âge d'une population européenne « type ». (Source : annuaire de statistiques sanitaires mondiales de l'OMS 1994, d'après l'INSERM 1996 (13)).

Pays	Maladies cardio-vasculaires		myocardio-ischémiques		cérébro-vasculaires	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
France	288	326	95	76	71	98
Angleterre	461	510	318	250	100	160
Allemagne	492	642	239	232	103	172
USA	366	373	207	185	47	68
Japon	347	255	43	38	91	99

Selon les données de WHO-MONICA, globalement, durant la période 1985-95, les taux d'événements coronariens chez les hommes âgés de 35 à 64 ans ont été de 274 p. 100 000 en France (moyenne des 3 registres), 266 en Italie (2 régions), 261 en Suisse (2 régions), et 210 à Barcelone, pour 695 à Glasgow et 777 à Belfast. Il n'y a pas d'explication, en 1999, à ces taux de mortalité observés pour la France et les pays méditerranéens.

La comparaison des données épidémiologiques explique pourquoi il n'est pas possible d'appliquer simplement et uniformément à notre pays les résultats issus d'études faites dans des populations dont le risque cardio-vasculaire est actuellement beaucoup plus élevé.

Nouvelle approche de la prise en charge du patient hypertendu

Les précédentes recommandations (1) avaient défini des seuils décisionnels. Mais la publication de nouvelles études a modifié certaines approches antérieures, et il convient de considérer :

- la prise en charge de l'HTA dans une approche plus globale de la pathologie cardio-vasculaire, et notamment des problèmes liés aux pathologies associées, dont notamment le diabète et les dyslipidémies ;
- le rôle essentiel des mesures non pharmacologiques en prévention et en traitement de l'HTA ;
- les indications médicamenteuses plus spécifiques ;
- les aspects particuliers de l'HTA du sujet âgé.

Les chiffres tensionnels sont insuffisants pour évaluer correctement le risque cardio-vasculaire. L'objectif pratique d'une prévention cardio-vasculaire efficace dépend, à pression artérielle égale, de nombreux autres facteurs de risque ou pathologies associés (études de niveau 1), alors que la stratégie « classique » de prise en charge de l'HTA, telle que l'expriment les définitions d'HTA légère, moyenne, ou sévère, fondeait l'approche décisionnelle sur l'appréciation d'un seul facteur de risque, le niveau tensionnel.

Les données de la cohorte de Framingham, publiées en 1999 (14) (15), ont conforté l'hypothèse que l'amélioration de la prise en charge de l'HTA a réduit la prévalence des HTA sévères et diminué celle de l'hypertrophie ventriculaire gauche, en population générale depuis 1950. Cette

amélioration explique probablement en partie la considérable baisse de mortalité par maladies cardio-vasculaires constatée depuis la fin des années 1960. Cependant, cela devrait inciter à une vigilance accrue envers l'ensemble des facteurs de risque : **l'approche multifactorielle du risque cardio-vasculaire est la plus appropriée. L'hypertension doit être prise en compte parmi les autres facteurs de risque.**

Problématique économique

Compte tenu de la prévalence de l'hypertension en France, 16,5 % des plus de 20 ans (16), le traitement de cette pathologie représente un enjeu économique de plus en plus important. Les dépenses de soins de ville des hypertendus sont doubles de celles des non-hypertendus. L'hypertension est à l'origine de 11,3 % de l'ensemble des séances de médecins et les traitements médicamenteux représentent 12 % de l'ensemble de la prescription pharmaceutique avec 9,3 milliards de francs en 1996. Quatre classes de produits dominent la prescription : les diurétiques prescrits à l'issue de 47 % des séances pour hypertension, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dans 37,5 % des cas, les bêtabloquants et les antagonistes calciques, à l'issue de 29 % des séances (16).

Par ailleurs, une évaluation du suivi d'un homme à risque cardio-vasculaire dans un centre hospitalier de médecine préventive montre que le coût moyen, en 1996, (17).

s'élevait à 2 590 francs par an pour un sujet hypercholestérolémique, 1 800 francs par an pour un sujet hypertendu et 3 960 francs par an pour un sujet présentant ces deux facteurs de risque. Selon une étude américaine (18), le coût total annuel de l'hypertension aux États-Unis a été estimé, en 1998, à 18,7 milliards de dollars en tenant compte des prestations des personnels de santé, des frais hospitaliers, des médicaments et des coûts indirects.

Une autre étude (19) a évalué, en 1992, ce coût pour la Suède à 1,1 milliard de couronnes suédoises, soit un coût de 2 071 couronnes par patient traité (soit un coût respectif d'environ 780 millions de francs et de 1 465 francs selon les taux de parité de pouvoir d'achat présentés en *annexe 4*).

Selon des données de 1998, concernant les prescriptions pharmaceutiques, il a été observé que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les inhibiteurs calciques arrivaient loin devant les β -bloquants et les diurétiques, aussi bien en volume qu'en prix (20,21).

Face à ces enjeux économiques, il paraît important d'évaluer de nouvelles stratégies de suivi des patients hypertendus, tels des programmes de prise en charge non pharmacologique, ou encore la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), qui pourraient, à efficacité de prise en charge au moins identique, permettre de réduire les coûts de traitement (les coûts liés au monitoring restent assez élevés). La MAPA permet également de réduire le nombre de faux positifs (effet « blouse blanche ») qui ont recours au traitement médicamenteux de 20 à 60 % (22).

A titre d'exemple, une stratégie d'amélioration de l'efficacité du traitement de l'hypertension légère à modérée a été présentée par Delporte (23) (cette stratégie est fondée sur des données publiées par Kawachi (24) et Stason (25)).

Cette stratégie, qui visait d'une part l'efficacité, d'autre part les coûts, était la suivante :

- pour augmenter l'efficacité (*cf. analyse clinique*) :
 - initialiser le traitement uniquement après vérifications répétées du maintien de l'élévation de la pression sanguine,
 - exclure l'hypertension dite « de la blouse blanche »,
 - donner la plus grande priorité aux patients avec une PAD \geq 100 mmHg,
 - augmenter l'efficacité de la consultation (réduction des temps d'attente, augmentation de la fréquence, amélioration de l'observance...);
- pour réduire les coûts :

- envisager le traitement non pharmacologique,
- prescrire des traitements initiaux à faible coût,
- réserver les traitements à prix élevés à des patients qui ne répondent pas aux traitements à faible coût ou qui y ont présenté des effets secondaires,
- utiliser la dose efficace la plus basse,
- essayer d'interrompre ou d'arrêter définitivement la thérapie chez certaines fractions de la population ;

L'objectif de la partie économique de ce document est de présenter les données d'évaluation médico-économique de la littérature, concernant la prise en charge des patients hypertendus. Il ne s'agit pas d'établir des recommandations ou des directives concernant les décisions thérapeutiques, mais plutôt d'ouvrir de nouveaux cas de réflexion pour les cliniciens, les décideurs et la société.

La synthèse de la littérature et la discussion ont permis d'énoncer des propositions d'actions futures considérées comme prioritaires.

PREMIERE PARTIE : DONNEES CLINIQUES

I. QUI EST HYPERTENDU ?

Le groupe a repris les conclusions des recommandations de l'ANAES de 1997 (1). Par définition, on parle d'**HTA chez un adulte ne prenant aucun médicament antihypertenseur et ne présentant aucune maladie aiguë lorsque la pression artérielle systolique (PAS) est habituellement égale ou supérieure à 140 mmHg ou la pression artérielle diastolique (PAD) égale ou supérieure à 90 mmHg.**

I.1. Mesure de la pression artérielle

La mesure de la pression artérielle fait partie de l'examen clinique de routine chez tout adulte. La méthode recommandée a été décrite dans les précédentes recommandations : au cabinet médical, la mesure clinique au moyen d'un sphygmomanomètre à mercure, le patient étant depuis plusieurs minutes en position assise ou couchée, est la méthode de référence (1). Elle est utilement complétée par une mesure en position debout pour dépister une hypotension orthostatique. Cependant, du fait de l'abandon progressif de l'utilisation du mercure pour les différents usages médicaux, les appareils électroniques validés pour la mesure de la pression artérielle peuvent être utilisés en consultation.

La constatation de variations de pression artérielle en fonction de l'environnement du patient a conduit à développer la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et l'automesure en dehors du cabinet médical. La MAPA donne des chiffres tensionnels plus conformes au statut réel du patient que ceux obtenus par les médecins en consultation conventionnelle et permet une meilleure prédiction du risque cardio-vasculaire (26). Un essai randomisé (27), réalisé en 1997, a montré que l'ajustement du traitement antihypertenseur selon les résultats de la MAPA conduisait à des thérapeutiques médicamenteuses moins intensives pour des résultats identiques à ceux obtenus par l'approche conventionnelle. Mais cette analyse a été faite sur des critères de jugement intermédiaires.

Le *National Institutes of Health* nord-américain a recommandé, en 1992, une utilisation limitée de la MAPA (28). Les recommandations écossaises de 1996 (29) ne l'ont pas préconisée, tout en admettant que de nouvelles recherches étaient nécessaires. Les indications usuelles de la MAPA, retenues dans les recommandations 1999, du JNC VI (2), de l'OMS-SIH (3), et de la *British Hypertension Society* (30) ont été résumées dans le *tableau 4*. Avant une éventuelle utilisation en routine de ces méthodes, il reste à prouver qu'elles améliorent la prise en charge de l'HTA.

Tableau 4. Indications de la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical (MAPA, automesure).

Suspicion d'HTA par « effet blouse blanche ».
Prise en charge de l'HTA résistante.
Symptômes d'hypotension sous traitement antihypertenseur.

I.2. HTA et risque cardio-vasculaire

L'analyse des données épidémiologiques (31) a montré la relation positive et continue entre l'élévation de la pression artérielle et la survenue de maladies cardio-vasculaires, accident vasculaire cérébral, maladie coronaire, insuffisance cardiaque congestive, et insuffisance rénale. Il n'est pas possible de discerner une valeur « seuil » en deçà de laquelle une relation n'existerait pas, et donc de donner une valeur absolue à la pression artérielle « normale ».

I.2.1. Facteurs et indicateurs de risque cardio-vasculaire

De nombreux facteurs de risque ou indicateurs constitutionnels influencent le pronostic lié aux seuls chiffres tensionnels (*tableau 5*). La prise en compte de l'ensemble de ces données permet une approche décisionnelle selon le « niveau de risque cardio-vasculaire » ainsi estimé. Un homme de 65 ans, diabétique, aux antécédents d'accident ischémique transitoire, avec une pression artérielle de 145/90 mmHg, aura un risque annuel d'événement cardio-vasculaire majeur 20 fois plus grand qu'un homme de 40 ans avec la même pression artérielle, mais sans diabète ou maladie cardio-vasculaire. Au contraire, un homme de 40 ans avec une pression artérielle à 170/105 mmHg aura un risque annuel d'événement cardio-vasculaire majeur 2 à 3 fois plus grand qu'un homme du même âge avec une pression artérielle de 145/90 mmHg, et des niveaux de risque équivalents. Les populations à plus haut risque absolu seront celles qui tireront le plus grand bénéfice absolu de la prise en charge. C'est sur ces populations que doit porter l'effort thérapeutique. Les bénéfices (et les inconvénients) des mesures thérapeutiques, médicamenteuses ou non, concernent en priorité les individus les plus exposés.

Tableau 5. Principaux facteurs et indicateurs de risque cardio-vasculaire et maladies associées pris en compte dans la prise en charge d'un patient atteint d'une hypertension artérielle (adapté de WHO-ISH 1999) (3). Cette liste n'est ni hiérarchique, ni exhaustive.

Sexe masculin.
Âge supérieur à 45 ans chez l'homme et à 55 ans chez la femme.
Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire à un âge précoce (avant 55 ans chez le père ou 65 ans chez la mère).
Tabagisme.
Diabète.
HDL-Cholestérol < 0,35 g/l (0,9 mmol/l), LDL > 1,90 g/l (4,9 mmol/l).
Consommation excessive d'alcool.
Catégories à risque particulier (notamment groupes socio-économiques défavorisés).
Absence d'activité physique régulière.
Obésité abdominale.
Atteinte d'un organe-cible.

* Les recommandations 1999 du JNC VI et de l'OMS-ISH ont précisé en outre les critères de groupes ethniques et régions géographiques particulièrement exposées, notamment les Afro-Américains et ceux issus de la zone caraïbe. La Guyane et les Antilles françaises sont évidemment concernées. Nombre de ces facteurs de risque ne sont pas modifiables...

À partir des données des 3 registres WHO-MONICA français (5 133 nouveaux cas de coronaropathie entre 1985 et 1989) et d'un échantillon représentatif de 1 833 hommes âgés de 30 à 59 ans de ces 3 communautés, une étude INSERM U258 (32) a précisé la notion de « groupe socio-économique défavorisé » : le manque de qualification professionnelle (ouvriers et employés les moins qualifiés) augmente le risque d'incidence et de mortalité par maladie coronarienne, au même titre qu'une pression artérielle systolique élevée ($p = 0,002$), et un tabagisme ($p = 0,02$), alors que la relation avec le taux de Cholestérol, de HDL-Cholestérol, ou l'indice de masse corporelle n'a pas été retrouvée. Cette étude a confirmé des résultats antérieurs basés sur l'étude des certificats de décès (33) de 1970 à 1990 : la réduction de mortalité générale a été plus lente dans les catégories socio-professionnelles les moins qualifiées ($p < 0,001$). Les inégalités se sont accrues durant ces 2 décennies pour les maladies cardio-vasculaires et n'ont pas été réduites pour les accidents cérébro-vasculaires. Les résultats étaient moins évidents dans la population féminine, bien que les tendances soient similaires.

I.2.2. Estimation clinique et calcul du risque cardio-vasculaire

Parler d'HTA « légère », « modérée », ou « sévère » définit un niveau tensionnel, mais pas le risque réel du patient. Cependant, l'estimation clinique de ce risque comporte une part de subjectivité importante et ne permet pas toujours de répondre clairement à la question : faut-il traiter ce patient hypertendu ? Le groupe de travail a estimé prématuré de recommander pour cette estimation le calcul du risque cardio-vasculaire « absolu » (*annexe 2*) selon les équations du risque coronarien (équation de Framingham adaptée à la situation française par Laurier) (34) rapportées dans la recommandation de l'ANAES « Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications » (35), dont il reste à prouver qu'elles améliorent l'efficacité de la prise en charge du patient hypertendu dans des essais spécifiques. Le groupe a proposé d'utiliser la stratification du risque cardio-vasculaire des récentes recommandations WHO-ISH (3) selon le *tableau 6* (accord professionnel).

Tableau 6. Stratification du risque pour quantifier le pronostic (adapté de WHO-ISH) (3).

Autre facteur de risque et histoire de la maladie	Grade 1 (HTA « légère ») Systolique 140-159 ou diastolique 90-99	Grade 2 (HTA « modérée ») Systolique 160-179 ou diastolique 100-109	Grade 3 (HTA « sévère ») Systolique ≥ 180 ou diastolique ≥ 110
Groupe A : pas d'autre facteur de risque	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
Groupe B : 1-2 facteurs de risque	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
Groupe C : 3 facteurs de risque ou plus, ou atteinte d'un organe-cible, ou diabète *	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

* Dans le cas de maladies cardio-vasculaires associées, le patient doit être considéré comme à risque très élevé quel que soit son niveau tensionnel, et faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

I.3. Évaluation du patient hypertendu

En pratique et par définition, **on parle d'HTA chez l'adulte lorsque la PAS est habituellement ≥ 140 mmHg et/ou la PAD ≥ 90 mmHg au cabinet médical.**

En raison d'un risque cardio-vasculaire plus important à court terme, une PAS ≥ 160 mmHg et/ou une PAD ≥ 100 mmHg nécessitent un contrôle et une évaluation précoces, afin de déterminer les stratégies de prise en charge immédiate (grades 2 et 3 de l'HTA selon l'OMS). Dans la fourchette de chiffres intermédiaires (grade 1 de l'HTA selon l'OMS), l'évaluation du risque cardio-vasculaire du patient est nécessaire à la prise de décision thérapeutique à court et moyen terme.

Les recommandations 1997 du JNC VI et 1999 de l'OMS-SIH ont défini une pression artérielle « normale haute » lorsque la systolique est comprise entre 130 et 139 ou la diastolique entre 85 et 89. Le groupe a considéré que cette définition n'avait d'intérêt que pour des populations de patients à risque particulier (voir question III) et ne modifiait pas la définition générale de l'HTA.

Les données de l'interrogatoire, de l'examen physique, des examens de laboratoire et autres procédures diagnostiques ont été largement développées dans les recommandations de 1997 (1). Le groupe n'y a apporté aucune modification. Ces recommandations (1) ont également précisé les conditions de la recherche d'une HTA secondaire, à savoir : soit lorsque l'évaluation initiale du patient hypertendu a orienté vers une étiologie qu'il faut alors confirmer ; soit, même en l'absence de signe d'orientation, si les chiffres tensionnels initiaux dépassent 180/110 mmHg ou

si l'HTA se montre incontestablement résistante au traitement, PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg malgré la prise de médicaments de 3 classes différentes, dont un diurétique.

L'identification d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire, de lésions d'organes-cibles, ou de maladies cardio-vasculaires associées permet une estimation personnalisée du risque cardio-vasculaire. L'objectif est de définir une stratégie de prise en charge globale du patient hypertendu basée sur l'appréciation de son niveau de risque cardio-vasculaire (recommandation de grade B).

II. OBJECTIFS DU SUIVI DU PATIENT HYPERTENDU

Le suivi du patient hypertendu a pour objectifs de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez les patients hypertendus, ce qui suppose de :

- maintenir les chiffres de pression artérielle au-dessous de 140 mmHg pour la PAS, et 90 mmHg pour la PAD ;
- prévenir, dépister et traiter les complications de l'hypertension ;
- dépister et prendre en charge les facteurs de risque modifiables, tels que le tabagisme, l'hypercholestérolémie ou le diabète ;
- améliorer les conditions favorables à une bonne observance.

L'hypertension artérielle est en France un motif très fréquent de recours au médecin. En 1996, pour 100 séances de généraliste, l'HTA était citée 13 fois, 33 fois pour les maladies cardio-vasculaires dans leur ensemble ; et dans le même temps, 26 consultations sur 100 toutes spécialités confondues étaient motivées par les maladies cardio-vasculaires (6). La prise en charge de l'HTA essentielle est principalement assurée en France par le médecin généraliste, mais suppose une mise en œuvre rigoureuse des recommandations actuelles et une coordination de qualité entre les différents intervenants éventuels.

Les essais randomisés ont montré que chaque réduction de 10 à 14 mmHg pour la systolique et de 5 à 6 mmHg pour la diastolique permettrait d'éviter environ 2 AVC sur 5, 1 coronaropathie sur 6, et, dans les populations occidentales, 1 événement cardiaque majeur sur 3. Les effets absolus attendus d'une telle diminution de pression artérielle sur les AVC mortels ou non, et les infarctus du myocarde ont été établis à partir des réductions relatives de risque observées dans les essais de plus de 5 ans. À plus long terme, des réductions encore plus importantes pourraient être attendues. Ces notions de risque individuel absolu et d'effet absolu du traitement, extraites des études de population, sont des pistes de réflexion intéressantes pour le clinicien.

Le *tableau 7*, extrait des recommandations de l'OMS (3), est basé sur les données épidémiologiques de la cohorte de Framingham. Même si ces données ne peuvent être extrapolées sans conditions à notre population, cette approche est intéressante pour la prise en charge des affections cardio-vasculaires.

Tableau 7. Effets absolus du traitement selon les groupes de risques (*Source : WHO-ISH 1999*) (3).

Groupe du patient	Risque absolu en % (événements cardio-vasculaires dans les 10 ans)	Effets absolus du traitement (événements cardio-vasculaires prévenus pour 1 000 patients-années, selon les réductions de PAS/PAD)	
		10 / 5 mmHg	20 / 10 mmHg
Faible risque	< 15	< 5	< 9
Risque moyen	15-20	5-7	8-11
Risque élevé	20-30	7-10	11-17
Risque très élevé	> 30	> 10	> 17

II.1. Prévention primaire de l'HTA et stratégies non médicamenteuses

II.1.1. Prévention primaire de l'HTA

En raison de la prévalence extrêmement élevée de l'HTA à partir de 50 ans (1 homme sur 3 dans l'étude IHPAF (36)), il paraît indispensable d'instaurer une stratégie de prévention primaire. En diminuant la prévalence de l'hypertension artérielle, elle pourrait réduire le nombre d'hypertendus à prendre en charge. En outre, la mise en œuvre des mesures hygiéno-diététiques dans la population des hypertendus serait favorisée par le fait qu'elles n'entreraient pas en contradiction avec le mode de vie ou les pratiques alimentaires de l'ensemble de la population. Les études de population ont mis en évidence un surcroît de risque lié à des élévations tensionnelles modestes. Environ 3 AVC sur 4 arrivent chez les 95 % des individus qui ont une PAD < 95 mmHg et une PAS < 155 mmHg, à un niveau tensionnel qui ne justifie pas nécessairement un traitement antihypertenseur médicamenteux : il apparaît donc que la meilleure prévention du risque AVC repose sur des mesures hygiéno-diététiques.

Tableau 8. Méta-analyses et études de prévention primaire de l'HTA.

Auteurs	Sources	Résultats
Cook 1995 (37)	Données de Framingham et de NHANES II et III	Une petite réduction de 2 mm de PAD en population générale ferait passer la prévalence de l'HTA de 24 à 20 % (-17 %), et réduirait l'incidence des AVC de 15 % et des ACV de 6 % avant toute intervention ciblée.
MacMahon 1996 (38)	Données de 7 études d'observation en population générale (405 511 patients / 10 ans)	Une réduction de 5-6 mm de PAD et de 10-12 mm de PAS réduirait le risque d'AVC d'1/3, et de 10 mm PAD et 18 mm PAS de plus de 1/2. Cela pourrait être obtenu très progressivement en une décennie par de simples modifications du mode de vie.
Ebrahim 1997 (39)	14 ERC en médecine générale ou du travail (903 000 patients-années)	Interventions non médicamenteuses en population générale : effets peu significatifs sur la mortalité totale (OR = 0,97 ; 0,92-1,02) et cardio-vasculaire (OR = 0,96 ; 0,88-1,04). Les résultats ne deviennent significatifs qu'en population à risque.
Cutler 1997 (40)	32 ERC (2 635 patients normo et hypertendus)	En réduisant les apports sodés à 5 à 6 g de NaCl/j, la PAD diminue de 5 mm chez les hypertendus et 1 mm chez les normotendus (résultat moyen global et dans chacun des essais).
Halbert 1997 (41)	29 ERC (1 533 patients normo et hypertendus)	L'exercice réduit la PAS de 4,7 mm (IC 95 % : 4,4-5,0) et la PAD de 3,1 mm (IC 95 % : 3,0-3,3). Mais méthodologies très variables selon les études, et de qualité parfois insuffisante.
Petrella 1998 (42)	39 ERC et autres études	Résultats similaires à ceux de Halbert, avec les mêmes remarques sur les points faibles des études. Mais résultats globalement identiques à ceux d'essais plus anciens de bonne qualité.
Appel 1997 (43)	Essai DASH : ERC 8 semaines chez 459 adultes (326 normotendus, 133 hypertendus)	Par rapport au régime contrôle, le régime de type DASH réduit en moyenne la PAS de 3,5 mm (p < 0,001) et la PAD de 2,1 mm (p = 0,003) chez les normotendus, la PAS de 11,4 mm et la PAD de 5,5 mm chez les hypertendus (p < 0,001 pour les 2).
Cook 1998 (44)	ERC 18 mois TOHP1 chez normotendus à PAD 80-89 (327 réduction sodée / 417 non)	Suivi 18 mois : réduction de la PAS de 4,4 (0,1-8,8) mmHg et de la PAS de 2,8 (-0,2-5,8) mmHg pour une réduction sodée de 100 mmol/24 h (résultats comparables à ceux de l'étude INTERSALT).

Il apparaît dans ces nombreuses études que la réduction de risque est minime chez les individus normotendus, et que de grands essais avec un suivi de longue durée restent nécessaires pour en confirmer l'importance. Les recommandations du JNC VI et de l'ANAES ont proposé de limiter l'apport sodé quotidien, à 6 g de sel (JNC VI) ou 5 g (ANAES). La moyenne de la consommation française est de 8 à 10 g de chlorure de sodium par jour. L'abaisser à 5 g permettrait sans doute de diminuer de quelques mmHg la PAD et représenterait une mesure de prévention primaire efficace, mais difficile. Il a été estimé que 70 % de l'apport sodé est apporté par la consommation des conserves industrielles. L'implication des industries agro-alimentaires et des décideurs politiques est indispensable.

II.1.2. Stratégies non médicamenteuses dans l'HTA

— *La réduction pondérale*

L'excès de poids, défini par un indice de masse corporelle¹ au-dessus de 25, et l'obésité, au-dessus de 30, sont étroitement corrélés à l'augmentation de pression artérielle et exposent aux risques de dyslipidémie, de diabète, et de décès par cardiopathie ischémique. Une étude néerlandaise, réalisée en 1998 (45), a déterminé 2 seuils de tour de taille (obésité abdominale ou « androïde ») correspondant à un risque coronarien modéré et élevé : 80 et 88 cm chez les femmes, 94 et 102 cm chez les hommes. Les données de l'étude française de la cohorte DESIR sont similaires (46).

L'essai randomisé TONE (47-49) a été réalisé durant 15 à 36 mois (moyenne 29) chez 975 hypertendus âgés de 60 à 80 ans, dont 585 obèses et 390 non obèses. La PAD initiale était < 145 mmHg et la PAS < 85 grâce à une monothérapie. Une perte de poids de 4,5 kg chez les obèses a permis de réduire significativement leur pression artérielle, plus encore quand elle s'accompagnait d'une réduction de l'apport sodé.

— *La réduction de la consommation d'alcool*

L'existence d'une relation positive entre la consommation excessive d'alcool et l'HTA a été montrée (50), ainsi que l'effet bénéfique sur la pression artérielle de la diminution de cette consommation. Une étude d'intervention contrôlée randomisée faite en 1995 (51) a inclus 129 patients de 43 ans d'âge moyen et sans atteinte cardio-vasculaire, à partir d'une cohorte de 15 301 salariés vus en médecine du travail. Le critère de jugement principal de cette étude, étudié à 1 an, a montré une réduction significative de la PAS (mais pas de la PAD) dans le groupe intervention. L'étude IHPAF (36), réalisée sur un échantillon national représentatif de 29 288 salariés (à partir d'une cohorte de 50 médecins du travail volontaires), a analysé la prévalence et le contrôle de l'HTA dans cette population : l'HTA concernait 30 % des hommes entre 45 et 55 ans, et 40 % après 55 ans, et respectivement 19 % et 34 % des femmes. Les 2 premiers facteurs de risque retrouvés dans l'enquête ont été l'indice de masse corporelle et la consommation d'alcool. Selon le JNC VI, 30 ml d'éthanol par jour (soit environ 25 cl de vin à 12° ou équivalent) pour l'homme « moyen » et 15 ml pour une femme ou un homme de faible poids représentent un maximum pour éviter un effet hypertenseur et réduire le risque de cardiopathie ischémique.

— *La réduction de la consommation de sodium*

Les méta-analyses de Cutler (1997) (40) et Graudal (1998) (52) rapportées dans le *tableau 8* ont montré que la réduction sodée était efficace en population hypertendue.

¹ poids en kg divisé par le carré de la taille en mètres.

Les résultats de l'essai TONE (48) ont montré chez des sujets âgés de plus de 60 ans l'efficacité et l'innocuité de la réduction d'apport sodé à long terme (15 à 36 mois ; moyenne 29 mois). L'essai TOHP I (44) avait des résultats semblables sur 3 années, comme dans d'autres études rapportées par Cutler (40). La réduction de l'apport sodé n'est peut-être pas la plus efficace des interventions non médicamenteuses chez l'hypertendu, mais en fait indiscutablement partie (53).

— *L'augmentation d'activité physique aérobie*

Un exercice physique modéré mais régulier en aérobie, comme par exemple 30 à 45 min de marche à bonne allure presque tous les jours, a un effet clinique limité, mais significatif, plus que s'il est intense. Il peut faciliter la perte de poids et diminuer à la fois la PAS et la PAD, ainsi que le risque de maladie cardio-vasculaire et de mortalité quelle qu'en soit la cause (*tableau 8* : méta-analyses de Halbert 1997 (41), et de Petrella 1998 (42)).

— *L'approche diététique : réduction de consommation de lipides saturés*

La diététique et, si nécessaire, le traitement médicamenteux d'une dyslipidémie sont une composante importante de la prise en charge de l'HTA (*chapitre V* : facteurs de risque cardio-vasculaire associés). L'étude DASH rapportée dans le *tableau 8* (43) a montré qu'un régime approprié (*tableau 9*) peut prévenir ou retarder l'augmentation prévisible de la pression artérielle chez les sujets exposés.

Tableau 9. Le régime DASH, selon Appel (43).

Groupe d'aliments	Nombre de portions/j	Volume des portions	Exemples et remarques	Intérêt pour le régime de type DASH
Céréales et produits dérivés	7-8	1 tranche de pain 0,12 l de céréales sèches 0,12 l de riz, pâtes, ou céréales cuits	Pain complet, muffins, pita, baguette, céréales, biscottes, porridge	Sources majeures d'énergie et de fibres
Légumes	4-5	0,24 l de feuilles de légumes crues 0,12 l de légumes cuisinés 180 ml de jus de légume	Tomates, pommes de terre, carottes, petits pois, courge, brocolis, navets, choux, choux-fleurs, épinards, artichauts, haricots verts, patates douces	Aliments riches en potassium, magnésium, et fibres
Fruits	4-5	180 ml de jus de fruits 1 fruit moyen 0,06 l de fruits secs 0,12 l de fruits frais, surgelés, ou en boîte	Abricots, bananes, dattes, raisins, pamplemousses, oranges, mangues, melons, pêches, ananas, prunes, raisins secs, fraises, mandarines...	Importantes sources de potassium, magnésium, et fibres
Produits laitiers allégés ou à 0 %	2-3	240 ml de lait 0,24 l de yaourt 45 g de fromage	Lait, beurre, yaourts allégés ou à 0 %, fromages allégés	Source majeure de calcium et de protéines
Viandes, volailles et poissons	≤ 2	84 g de viande, volaille, ou poisson cuits	Consommer uniquement des viandes maigres, ôter le gras ; ne pas frire, mais griller, rôtir ou bouillir ; ôter la peau des volailles	Aliments riches en protéines et magnésium
Fruits secs, graines, et légumes secs	4-5 / semaine	42 g ou 0,08 l de fruits secs 14 g ou 2 cuillères à soupe (3 ml) de graines 0,12 l de légumes secs cuits	Amandes, avelines, arachides, noix, graines de tournesol, haricots secs, lentilles	Aliments énergétiques, riches en magnésium, potassium, protéines, et fibres

Le régime présenté dans ce *tableau 9* est conçu pour apporter 2 000 calories par jour (8 400 J). Selon les besoins en énergie, le nombre de portions quotidiennes des différents groupes d'aliments peut différer de ceux indiqués.

Le régime DASH est riche en fruits, légumes, et produits laitiers allégés, pauvre en lipides totaux et saturés, et assez riche en protéines. Les derniers résultats publiés en 1999 (54) ont montré qu'il permettait d'abaisser significativement la pression artérielle, à la fois systolique et diastolique, dans tous les sous-groupes de l'étude, et notamment celui des patients hypertendus. La principale limite de l'étude est celle de sa durée (8 semaines). Cette approche est semblable à celle de divers « régimes » testés en post-infarctus, notamment le « régime méditerranéen » décrit, en 1995, dans un essai lyonnais (55). Ce régime apportait davantage de pain, de légumes verts, de légumes à base de racines, de fruits et de poissons ; réduisait la viande, les volailles remplaçant le bœuf, l'agneau, et le porc ; utilisait l'huile d'olive ou de colza pour la cuisine, la margarine à base de colza se substituant au beurre ou à la crème. Les conclusions d'une revue systématique des essais contrôlés randomisés et méta-analyses des essais randomisés effectués, entre 1966 et 1995 (50), selon les méthodes de la *Cochrane Collaboration*, ont été résumées dans le *tableau*

10. Les auteurs n'ont retenu que des essais contrôlés randomisés ayant eu un suivi d'au moins 6 mois, ce qui reste cependant insuffisant. Ils ont souligné la difficulté ou impossibilité des techniques de double aveugle et de standardisation dans ces interventions. L'existence de facteurs de confusion est presque la règle, puisque chaque intervention est rarement isolée. Des essais à la fois de grande ampleur et de longue durée sont nécessaires pour pouvoir affirmer plus précisément l'efficacité de tel ou tel type d'intervention. Il est cependant très vraisemblable que le plus fort niveau de preuve réalisable ne peut être dans ce cas l'essai randomisé, et que les preuves scientifiques de niveau 2 sont les meilleures qu'il est possible d'obtenir.

Tableau 10. Synthèse des interventions non médicamenteuses sur la pression artérielle (essais randomisés de durée supérieure à 6 mois et méta-analyses) (50).

Niveau d'intervention	Littérature	Résultats
Apport sodé	8 ERC* > 6 mois	Réduction faible, mais significative PAD et PAS ‡
Excès pondéral	8 ERC > 6 mois	Réduction significative des PAS et PAD dans les 2 populations §
Relaxation et stress	8 ERC > 6 mois	Très faibles variations non significatives †
Exercice	8 ERC > 6 mois	Pas d'effets significatifs spécifiques sur la pression artérielle en relation avec le seul facteur exercice ¶
Alcool	1 ERC > 6 mois	Les données ne permettaient pas de faire la part de la perte de poids associée **
Supplémentation K	MA† de 19 ECR	Réduction significative des PAS et PAD (moyenne ERC : 5,5 semaines)
Supplémentation Ca	MA de 15 ECR	Pas d'effet significatif (moyenne essais : 6 semaines)
Sels de K et Mg en substitut de NaCl	1 ERC	Réduction significative des PAS et PAD à 24 semaines (mais petit essai de 101 participants).
Acides omega-3	3 MA	Réduction significative des PAS et PAD chez les patients hypertendus
Interventions complexes	1 ERC (DASH)	Réduction significative des PAS et PAD chez les patients hypertendus à 8 semaines

* : ERC = essais randomisés contrôlés ; † MA = méta-analyses ; ‡ Résultats confirmés par des méta-analyses récentes incluant les études non randomisées ; § Les interventions annexes de réduction sodée, restriction d'alcool et exercice ne sont pas prises en compte. ; † Hétérogénéité considérable des essais, nombreux biais. Une récente méta-analyse a repris 26 études sur plus de 800 publiées depuis 1970 avec la même conclusion. ; ¶ Une récente méta-analyse incluant 22 essais randomisés ou non, en général de durée < 26 semaines, a montré une réduction de 6-7 mmHg sur les PAD et PAS. Ce n'est pas le cas dans les 8 essais retenus par Ebrahim et al. ; ** Un petit ERC de 6 semaines a montré une réduction significative des PAS et PAD. De nombreuses études de cohortes montrent cependant avec force la relation positive qui existe entre la consommation d'alcool et la pression artérielle.

RECOMMANDATIONS

Il est recommandé (recommandation de grade B) de :

- **réduire le poids en cas de surcharge pondérale ;**
- **diminuer la consommation d'alcool à moins de 30 ml d'éthanol par jour pour les hommes de poids moyen, et à moins de 15 ml pour les femmes et les hommes de poids plus faible ;**

- **limiter les apports sodés à 5 à 6 grammes de sel par jour.**

Une augmentation raisonnée de l'activité physique aérobie lorsqu'elle est insuffisante et une réduction de la consommation des lipides alimentaires saturés sont des éléments complémentaires indispensables.

L'adoption de ces changements de mode de vie ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement efficace par les antihypertenseurs chez les patients à risque élevé (recommandation de grade A).

II.2. Observance et éducation du patient hypertendu

L'adhésion médiocre à la thérapeutique (médicamenteuse ou non) contribue à l'échec thérapeutique chez plus de 2/3 des patients hypertendus, d'où le rôle important des consultations de suivi, de l'intervention d'équipes pluridisciplinaires, et de l'appréciation des critères de qualité de vie. La mise en œuvre d'un traitement *a priori* au long cours, si ce n'est pour toute la vie, pose de nombreux problèmes d'ordre éducationnel.

L'étude de la cohorte française IHPAF (36), réalisée en milieu professionnel, a montré que sur les 29 335 sujets âgés de 38,8 ans (\pm 9,5 ans) 13 % ignoraient leur niveau de pression artérielle (de même que 40 % ignoraient leur taux de cholestérol et 43 % celui de leur glycémie). La prévention primaire des maladies cardio-vasculaires nécessiterait un meilleur dépistage, en particulier chez les plus jeunes et les moins éduqués.

L'analyse d'une cohorte canadienne de plus de 79 000 patients hypertendus suivis de 1990 à 1994 (56) a montré que la persévérance dans le traitement fléchissait au cours des 6 premiers mois du suivi. Parmi les patients chez lesquels on venait de diagnostiquer une HTA, 78 % seulement suivaient toujours leur traitement à la fin de la première année, comparativement à 97 % des patients qui avaient une HTA suivie depuis plusieurs années ($p < 0,001$). Parmi ces « nouveaux » patients hypertendus, les patients les plus âgés étaient plus susceptibles de persévérer que les plus jeunes, et les femmes plus que les hommes ($p < 0,001$). Ce n'est pas l'efficacité thérapeutique qui est en cause, mais l'observance. L'étude de la cohorte canadienne a montré que la qualité du début de la prise en charge est essentielle pour augmenter les chances de réussite à long terme.

Le *tableau 11* a été adapté à partir des recommandations de la coalition canadienne pour la prévention et le contrôle de l'HTA (57), fondées sur des preuves scientifiques de qualité 2. Les stratégies adoptées sont conformes aux recommandations 1999 du JNC VI et de l'OMS, et tiennent compte des caractéristiques individuelles du patient et des services attendus des différents intervenants.

Tableau 11. Stratégies et mesures visant à améliorer le degré d'observance du traitement chez les patients hypertendus (adapté de Chockalingam 1998 (57)).

Groupe visé	Stratégie	Mesures
Patients	Observance du traitement, des conseils	<ul style="list-style-type: none"> - Faire les changements de comportement nécessaires à la prise régulière des médicaments selon la prescription - Prendre les médicaments tous les jours au même moment : par exemple, les garder près de la brosse à dents... - S'informer auprès des soignants : des effets indésirables du traitement, des interférences des affections intercurrentes, des motifs de prescription de nouveaux médicaments...
	Automesure de la pression artérielle	<ul style="list-style-type: none"> - Faire calibrer régulièrement le tensiomètre et suivre les directives de l'automesure - Interpréter avec le soignant les résultats obtenus
	Modifications du comportement	<ul style="list-style-type: none"> - Essayer de perdre du poids - Cesser de fumer - S'alimenter sainement - Accroître l'activité physique - Demander conseil au soignant
Famille du patient	Soutien de la famille	<ul style="list-style-type: none"> - Rappeler au patient de respecter les prescriptions thérapeutiques - Souligner l'importance d'une alimentation saine - Offrir un soutien psychosocial
Soignants	Transmission de l'information	<ul style="list-style-type: none"> - Fournir de l'information orale/écrite afin d'encourager l'observance du traitement (médicamenteux et autre) - Vérifier si le patient a modifié son comportement tel que prescrit (compte des comprimés) - Renseigner le patient sur les bénéfices de l'observance du traitement. - Informer le patient sur les effets indésirables possibles des médicaments et sur les affections intercurrentes - Rassurer et encourager le patient - Assurer le suivi.
	Formation médicale continue	<ul style="list-style-type: none"> - Améliorer ses compétences de conseil du patient - Connaître les nouvelles théories, stratégies, et méthodes
Industrie pharmaceutique	Rapport coût-efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Établir des prix concurrentiels en tenant compte de la perception du patient - Diffuser de l'information basée sur des preuves (information des professionnels et des patients)

RECOMMANDATIONS

L'observance du traitement suppose dans la relation médecin-malade un volet éducatif personnalisé très concret (recommandation de grade B) :

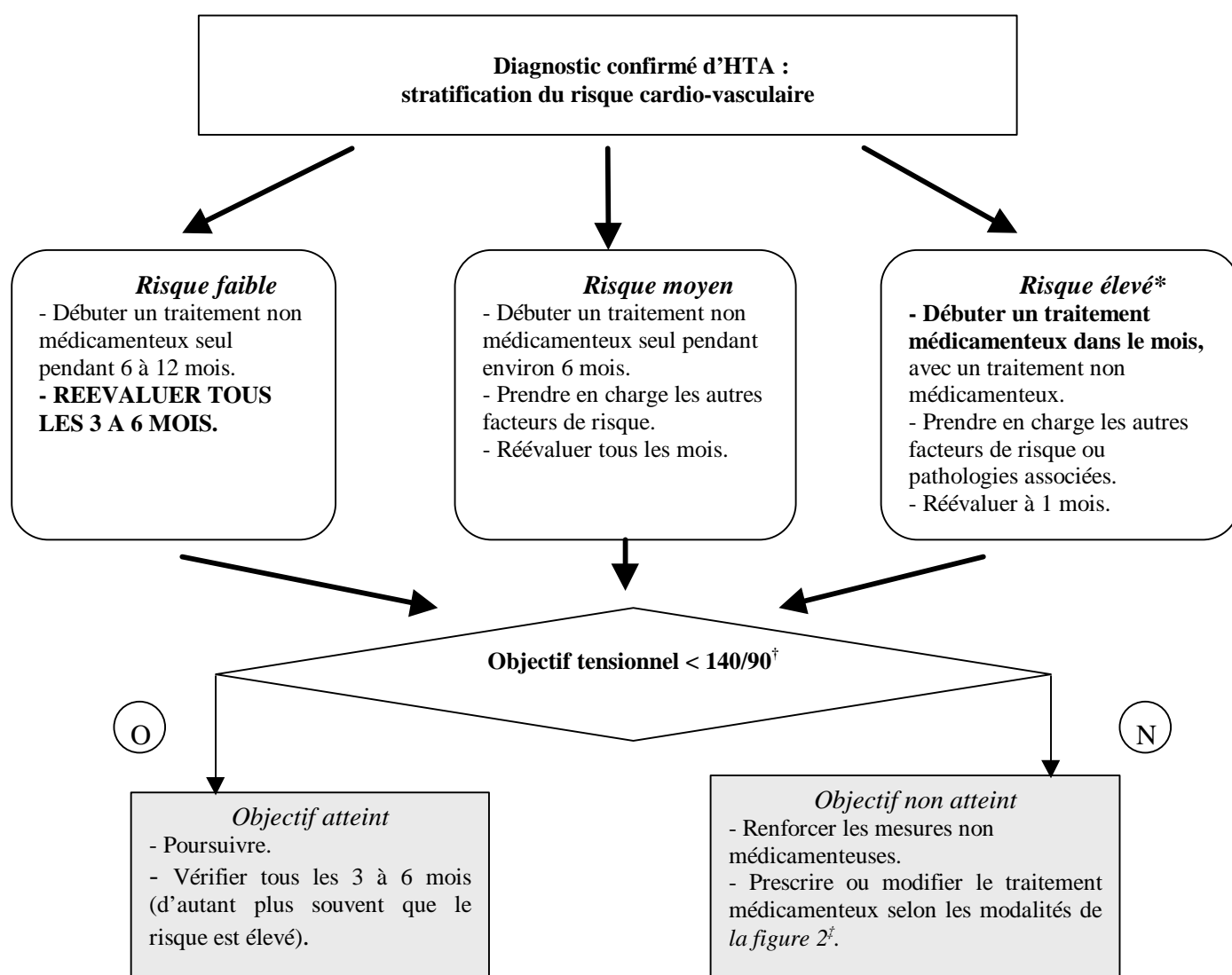
- **d'information sur l'HTA, ses complications et son traitement, à partir des connaissances et représentations du patient sur sa maladie ;**
- **de négociation des objectifs de réduction du poids, de durée d'exercice physique ;**
- **de simplification du schéma posologique, une seule prise médicamenteuse quotidienne étant préférable pour la plupart des patients.**

Elle dépend également des conditions pratiques du suivi, et notamment de la coordination entre les différents acteurs de santé intervenant auprès du patient hypertendu (recommandation de grade B).

III. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DE L'HTA

III.1. Niveaux d'intervention

La stratégie proposée (accord professionnel) est une stratégie par étapes successives (*figure 1*), combinant l'approche non médicamenteuse et le traitement médicamenteux, prenant en compte le niveau de risque estimé ou calculé (*tableau 6*). **Le but du traitement - réduire la morbidité et la mortalité de la façon la plus acceptable possible - peut être atteint si la PAS reste inférieure à 140 mmHg et la PAD inférieure à 90 mmHg, ou moins si possible, et si les autres facteurs de risque cardio-vasculaire modifiables sont diminués.**



* à l'exception des urgences hypertensives, qui ne sont pas l'objet de ces recommandations.

† Ou moins dans 2 cas particuliers : diabète et insuffisance rénale.

‡ Chez les patients à risque faible, une certaine « tolérance » est préconisée si le seul traitement non médicamenteux ne permettait pas d'atteindre l'objectif idéal de 140/90, sous réserve de réévaluation régulière de la situation.

Figure 1. Stratégie de suivi du patient hypertendu.

Il est recommandé de commencer le traitement médicamenteux :

- chez les patients hypertendus à risque faible ou moyen si la PAS reste ≥ 140 mmHg et/ou la PAD ≥ 90 mmHg au terme de la période prévue de traitement non médicamenteux. Cependant chez les patients à risque faible où l'objectif idéal de 140/90 ne serait pas rigoureusement atteint par le seul traitement non médicamenteux, une certaine « tolérance » pour une PAS au-dessous de 160 mmHg semble licite si la PAD est au-dessous de 90 mmHg (accord professionnel), au regard des risques encourus et des contraintes du traitement, sous réserve de réévaluation régulière de la situation ;
- chez les patients hypertendus à risque élevé et très élevé dès la confirmation d'une PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg. Il est utile dans ce cas d'obtenir des niveaux de pression artérielle encore plus bas, notamment pour prévenir les AVC (58), préserver la fonction rénale (59), et prévenir ou ralentir l'évolution d'une insuffisance cardiaque (60) (61). Le problème particulier des diabétiques a été analysé au § VI.2, à partir des résultats des études UKPDS, CAPPP et HOT.

III.2. La personnalisation du traitement

Chez les patients hypertendus de grade 1, une monothérapie réduit les PAS et PAD de 10 mmHg et 5 mmHg. Pour les grades plus élevés, il est possible d'obtenir des réductions de 20 mmHg et 10 mmHg, notamment avec des associations de médicaments. Les données cliniques de personnalisation du traitement ont été résumées dans les *tableaux 12* et *13*.

Tableau 12. Indications préférentielles des principales classes médicamenteuses de l'HTA à prescrire en première intention (en l'absence de contre-indications*), et poursuivre si l'objectif tensionnel est atteint.

Indications formelles*	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète type 1 avec protéinurie : IEC - Insuffisance cardiaque : IEC, diurétiques - Hypertension systolique isolée du sujet âgé : diurétiques thiazidiques, antagonistes calciques (groupe DHP) en alternative - Infarctus du myocarde : β-bloquants, IEC (en cas de dysfonction systolique) - Insuffisance rénale : bénazepril (sauf contre-indication spécifique)
Indications spécifiques	Voir <i>tableau 14</i>
EN L'ABSENCE D'INDICATIONS FORMELLES OU SPECIFIQUES*	Diurétiques ou β -bloquants

* selon les résultats des essais randomisés (2,62). D'autres indications sont plus relatives et ne reposent que sur des consensus professionnels : thiazidiques dans l'HTA avec ostéoporose, α -bloquants lorsque coexiste une pathologie prostatique, β -bloquants ou antagonistes calciques dans l'angor. Les médicaments cités par leur DCI ont l'AMM dans cette indication.

Tableau 13. Éléments à prendre en considération pour la personnalisation du traitement antihypertenseur. Adapté du JNC VI (2){ (à partir de l'information contenue dans les Autorisations de Mises sur le Marché - AFSSAPS).

Indication	Traitement médicamenteux
Indications formelles en l'absence de contre-indications	
Diabète (type 1) avec protéinurie	IEC
Insuffisance cardiaque	IEC, diurétiques
HTA non compliquée du sujet âgé	diurétiques thiazidiques de préférence, AC* en alternative (DHP longue durée d'action)
Infarctus du myocarde	β-bloquants, IEC (en cas de dysfonction systolique)
Effets favorables possibles sur la comorbidité	
Angor	β-bloquants, AC
Tachycardie et fibrillation auriculaire	β-bloquants, vérapamil.
Diabètes (types 1 et 2) avec protéinurie	IEC (de préférence)
Diabète (type 2)	β-bloquants cardiosélectifs, diurétiques à faible dose, IEC
Tremblement essentiel	propranolol
Insuffisance cardiaque	bisoprolol, carvedilol (avec PE très strictes), diurétiques (notamment spironolactone)
Hyperthyroïdie	β-bloquants
Migraine	métoprolol, propranolol
Infarctus du myocarde	vérapamil
Insuffisance rénale (prudence en cas d'hypertension réno-vasculaire ou si la créatininémie est $\geq 150 \mu\text{mol/l}$, soit 17 mg/l)	bénazépril
Effets défavorables possibles sur la comorbidité [†]	
Maladie bronchospastique	CI : β-bloquants non CS, et CS si forme sévère
Dépression	PE : α-agonistes d'action centrale CI : réserpine, méthylidopa si forme sévère
Diabètes (types 1 et 2)	PE : β-bloquants
Goutte	PE : diurétiques
Bloc auriculo-ventriculaire du 2 ^e ou 3 ^e degré	CI : β-bloquants, AC (non DHP)
Insuffisance cardiaque	PE : β-bloquants [‡] (sauf carvedilol), AC (sauf amlodipine et fêlodipine)
Hépatopathie	PE : labétalol Chlorhydrate, CI : méthylidopa
Artériopathie périphérique	CI : β-bloquants sans cardiosélectivité et cardiosélectifs si forme sévère
Grossesse	CI : IEC, arAII
Insuffisance rénale	PE : diurétiques épargneurs du potassium
Maladie réno-vasculaire	PE : IEC, arAII

CI = contre-indication PE = précaution d'emploi IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion AC = antagonistes calciques ; DHP = dihydropyridine ASI = activité sympathomimétique intrinsèque CS = cardiosélectif arAII = antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.

* En référence à l'étude Syst-Eur. Les diurétiques thiazidiques à faible dose restent le traitement de référence en première intention ;

[†] En l'absence de contre-indications, les médicaments signalés peuvent être utilisés sous surveillance étroite. ;

[‡] La place des β-bloquants (autres que le bisoprolol et le carvedilol) dans l'insuffisance cardiaque nécessite de grandes précautions. Certains patients en tireront bénéfice, d'autres subiront des effets délétères, sans que l'on puisse le prévoir. De strictes précautions de surveillance sont nécessaires.

NB : Les alpha-bloquants, même s'ils ont une action éventuellement favorable sur les dyslipidémies et le prostatisme, ne peuvent être recommandés pour le traitement de l'HTA (en référence à l'étude ALLHAT).

III.3. Modalités du traitement médicamenteux

Toutes les classes thérapeutiques utilisées ont des avantages et des désavantages spécifiques dans des groupes de patients particuliers. De nombreuses études manquent de puissance statistique suffisante pour détecter de modestes différences dans les résultats importants tels que l'AVC ou l'infarctus du myocarde {1999 6}. Cependant il n'est pas certain que les bénéfices soient égaux pour une même baisse tensionnelle obtenue avec des médicaments différents. Ainsi le bras de l'étude ALLHAT qui concernait la dosaxosine vient d'être arrêté au motif que l'alpha-bloquant dosaxosine s'est montré moins efficace que la chlortalidone. À une diminution des chiffres de pression artérielle (efficacité) similaire ne correspond donc pas une réduction similaire de la survenue d'événements (bénéfice thérapeutique) : les patients qui prenaient de la dosaxosine avaient 25 % d'événements cardio-vasculaires en plus par rapport à la chlortalidone, et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était multiplié par deux (63)

La méta-analyse de Psaty et al. (64) a repris les précédentes méta-analyses de 1980 à 1995, et sélectionné les essais randomisés ayant eu un suivi d'au moins 1 an et ayant évalué *versus* placebo les 4 plus importantes classes thérapeutiques, sans facteurs confondants possibles avec d'autres thérapeutiques (β -bloquants, diurétiques, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Dix-huit essais randomisés (USA, Europe, Scandinavie, Australie, et Japon) ont inclus 48 220 patients suivis pendant une moyenne de 5 ans. Ils ont évalué les diurétiques à dose élevée, à faible dose, et les β -bloquants. Les 2 plus importants essais ont été publiés après 1990 (SHEP en 1991 et MRC en 1992). Les 3 stratégies ont réduit l'incidence des AVC. Les risques relatifs (RR) ont été respectivement de 0,49, de 0,66, et de 0,71 (il n'y avait pas d'hétérogénéité à l'intérieur d'une classe thérapeutique). L'utilisation de diurétiques à faible dose, généralement chez les sujets les plus âgés, a été associée avec d'importantes réductions d'incidence des AVC, des coronaropathies, des insuffisances cardiaques congestives, et de la mortalité totale. Les β -bloquants ont été efficaces pour réduire l'incidence des insuffisances cardiaques congestives et des AVC, mais ni les β -bloquants, ni les diurétiques à dose élevée n'ont réduit l'incidence des coronaropathies.

Les études réalisées entre 1990 et 1995 sur les antagonistes calciques (AC) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été des petits essais à court terme, dont les objectifs étaient généralement les résultats métaboliques, la qualité de vie, les niveaux de pression ou des points particuliers tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Le plus grand de ces essais a été TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*) : les 902 participants ont reçu des conseils hygiéno-diététiques et ont pris après randomisation soit 1 médicament (parmi 5 : acébutolol, maléate d'amlodipine, chlortalidone, mésylate de doxazosine, maléate d'énalapril), soit un placebo. La pression artérielle a été similaire dans les 5 groupes après un suivi moyen de 4,4 années. Tous les agents actifs ont diminué légèrement le LDL et la glycémie, et augmenté le HDL. Mais seuls l'acébutolol et la doxazosine ont eu des résultats significativement différents du placebo. Dans cet essai, la combinaison de 7 indices de qualité de vie n'indiquait une amélioration significative que pour la chlortalidone et l'acébutolol. Dans l'essai MIDAS (*Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study, 1996*), il y a eu plus d'événements adverses majeurs et aucun bénéfice de santé dans le groupe dihydropyridine (*versus* faible dose diurétique). L'essai INTACT, en prévention secondaire (*International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy, 1990*), a montré une réduction de l'incidence de nouvelles coronaropathies à 3 ans ($p = 0,03$) mais une augmentation de la mortalité totale (12 *versus* 2, $p = 0,008$). Les essais HINT (1986) et SPRINT (1993) ont suggéré la possibilité d'un risque accru d'infarctus du myocarde et de mortalité prématurée. Dans la méta-analyse de Furberg (1996), la nifédipine, notamment à forte dose, était associée à une augmentation de la mortalité. Ces

conclusions ont entretenu une controverse autour de l'utilisation des antagonistes calciques, notamment les dihydropyridines (DHP) à courte durée d'action. Quant aux AC non DHP (vérapamil et diltiazem) ils sont associés à une réduction du risque de récurrence de l'infarctus, (RR = 0,79 ; IC à 95 % : 0,67-0,94) mais pas à une baisse de mortalité (RR = 0,95 ; IC à 95 % : 0,81-1,10).

Psaty et al. (64) ont repris les conclusions de la méta-analyse de Garg (65) concernant les IEC : en prévention secondaire, ils diminuent la mortalité totale (RR = 0,77 ; IC à 95 % : 0,81-1,10), principalement en diminuant le nombre de morts par insuffisance cardiaque (RR = 0,69 ; IC à 95 % : 0,58-0,83). De plus, chez les patients diabétiques, il y avait diminution de l'incidence des néphropathies.

Une nouvelle méta-analyse canadienne (66) a identifié, en 1999, 38 essais randomisés entre 1980 et 1997, parmi lesquels 9 n'étaient pas inclus dans la précédente méta-analyse de Psaty (64). Ils en ont sélectionné 23 (soit 50 853 patients). Vingt et un de ces essais ont évalué les diurétiques thiazidiques, 5 les β -bloquants, 4 les antagonistes calciques, et 1 les IEC. Dans 5 essais comparant les diurétiques thiazidiques et les β -bloquants, les premiers étaient associés à un taux significativement plus bas d'arrêt de traitement dû aux effets secondaires (risque relatif RR = 0,69 ; IC 95 % : 0,63-0,76). Dans les essais *versus* placebo, les thiazidiques à faible dose réduisaient significativement les taux de mortalité (RR = 0,89 ; IC 95 % : 0,81-0,99), d'accidents vasculaires cérébraux (RR = 0,66 ; IC 95 % : 0,56-0,79), de coronaropathies (RR = 0,71 ; IC 95 % : 0,60-0,84), et d'accidents cardio-vasculaires (RR = 0,68 ; IC 95 % : 0,62-0,75). Les thiazidiques à dose élevée, les β -bloquants, et les antagonistes calciques ne réduisaient significativement ni la mortalité, ni le risque coronarien. La réduction du risque cardio-vasculaire absolu par les thiazidiques à faible dose était évaluée à 5,5 % (IC 95 % : 4,5-7) tous les 5 ans : il fallait traiter 18 patients hypertendus pendant 5 ans pour prévenir un accident. Dans tous les essais (comparatifs de médicaments ou *versus* placebo), les thiazidiques réduisaient significativement mieux la PAS que tous les autres médicaments. Les résultats décevants des β -bloquants étaient attribués à l'usage de l'aténolol, largement prédominant dans les essais. Cette méta-analyse a fortement suggéré de choisir comme traitement de première intention de l'HTA les diurétiques thiazidiques faiblement dosés, avec la certitude de diminuer la mortalité et les risques cardio-vasculaires, ce qui n'est pas le cas des autres classes thérapeutiques.

La méta-analyse de Messerli (67) a, par ailleurs, bien montré un bénéfice net des diurétiques sur les β -bloquants chez les hypertendus de plus de 60 ans.

Les dernières études publiées, SYST-EUR (68) et STOP-Hypertension-2 (69), remettent cependant en cause les conclusions de Wright chez le sujet hypertendu âgé de plus de 60 ans. Selon les conclusions de SYST-EUR, le traitement actif de l'hypertension systolique isolée du sujet âgé réduit la mortalité totale, et la morbi-mortalité cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire. STOP-2 a inclus 6 614 sujets hypertendus âgés de 70 à 84 ans. Ils avaient une PAS \geq 180 mmHg et/ou une PAD \geq 105 mmHg. L'objectif à atteindre était une PA < 160/95. Il n'y a eu aucun perdu de vue. L'étude confirme l'efficacité équivalente des 4 grandes classes thérapeutiques. β -bloquants (aténolol, métoprolol, ou pindolol) ou diurétiques (hydrochlorothiazide + amiloride), éventuellement associés en cas d'insuffisance, étaient le traitement « conventionnel » dans un premier groupe. Les 2 autres groupes étaient traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC : énalapril ou lisinopril) ou par antagonistes calciques (AC : féléodipine ou isradipine). Avec un suivi moyen de 5 ans, on peut noter dans les 3 groupes analysés :

- une mortalité cardio-vasculaire et totale similaire ;

- une morbi-mortalité par infarctus du myocarde ou défaillance cardiaque congestive significativement plus faible avec les IEC qu'avec les AC ($p = 0,02$) sans que l'on puisse dire si cela est dû à un effet protecteur des IEC ou un effet délétère des AC. La même tendance, mais non significative, des diurétiques et β -bloquants face aux IEC ne permet pas de conclure ;
- Une morbi-mortalité par AVC globalement similaire dans les différents groupes, avec cependant une tendance non significative favorable aux nouveaux médicaments, IEC et AC, et favorable aux AC face aux IEC.

Les effets adverses les plus fréquents ont été :

- 25 % d'œdème des chevilles avec les AC, et 30 % de toux sèche avec les IEC ;
- 25 à 28 % de vertiges dans tous les groupes, faisant évoquer un sur-traitement avec risque de chute.

Il est probable que d'autres études actuellement en cours viendront confirmer les résultats de STOP-2. Le choix préférentiel du traitement initial de l'hypertension va s'élargir. En attendant ces résultats, les données probantes restent plus nombreuses pour les diurétiques thiazidiques à faible dose et les β -bloquants. Il faut ajouter qu'à efficacité comparable, les autres paramètres que sont les effets adverses et le coût du traitement doivent être pris en compte.

Au total, les diurétiques et les b-bloquants ont montré leur sécurité et leur efficacité dans de larges essais randomisés à long terme, et doivent être préférés en première intention lorsqu'il n'existe pas d'indications préférentielles ou de contre-indications. Dans l'étude STOP-2, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et dihydropyridine de longue durée d'action ont montré une efficacité équivalente sur la prévention de la morbi-mortalité cardio-vasculaire et totale, contrairement aux études antérieures. **Plusieurs agents antihypertenseurs ont des indications spécifiques : les IEC dans l'insuffisance cardiaque et pour certains, chez le coronarien à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ou en prévention secondaire après infarctus du myocarde, en cas de dysfonction systolique, les b-bloquants ainsi que certains antagonistes calciques chez les patients coronariens. Pour les autres indications « spécifiques », nous manquons de données d'études à long terme chez des patients à risque élevé ou faible.**

RECOMMANDATIONS

Le choix du traitement médicamenteux initial doit être adapté à la situation clinique de chaque patient, ses caractéristiques physiologiques, et les effets favorables ou défavorables attendus pour certaines indications ou pathologies associées (recommandation de grade A). Ces critères de personnalisation du traitement sont résumés dans les tableaux 12 et 13.

En dehors de ces indications spécifiques ou formelles, le choix initial doit se porter sur une classe médicamenteuse ayant fait l'objet d'essais probants : diurétique thiazidique à faible dose, β -bloquant, dihydropyridine de longue durée d'action, ou inhibiteur de l'enzyme de conversion (recommandation de grade A). Le choix initial pourra tenir compte du fait que les données probantes concernant les diurétiques ou les β -bloquants sont encore actuellement les plus nombreuses, en l'attente des résultats des études en cours. Dans de nombreux essais randomisés, seuls les diurétiques thiazidiques à faible dose ont prouvé leur efficacité en termes de mortalité totale, mais deux essais récents chez les sujets hypertendus de plus de 60 ans (Syst-Eur et STOP-2) ont montré une efficacité équivalente des 4 grandes classes thérapeutiques. En termes de morbidité cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire, les 4 classes citées ont une efficacité

comparable. **Par ailleurs des études médico-économiques ont montré que la prise en charge par diurétiques ou b-bloquants est peu coûteuse.**

Il est recommandé de débiter par une monothérapie ou par une association fixe pouvant être prescrite en première intention, et de préférence en une seule prise quotidienne pour une meilleure observance (accord professionnel).

L'efficacité et la tolérance du traitement doivent être évaluées après un délai de l'ordre de 4 à 8 semaines, variable selon le niveau de risque estimé (accord professionnel).

Lorsque le premier médicament est bien toléré, mais l'effet antihypertenseur insuffisant, l'addition d'un deuxième principe actif devrait être préférée, en privilégiant un diurétique thiazidique si le premier principe actif ne l'était pas (accord professionnel). Les combinaisons à doses fixes permettent de simplifier la prescription et l'observance pour un coût financier plus faible (*figure 2*).

Tableau 14. Associations antihypertensives additives (ces options n'ont jamais fait l'objet d'essais comparatifs).

-
- β -bloquants + diurétiques
 - β -bloquants + antagonistes calciques (dihydropyridines)
 - IEC + diurétiques
 - IEC + antagonistes calciques
-

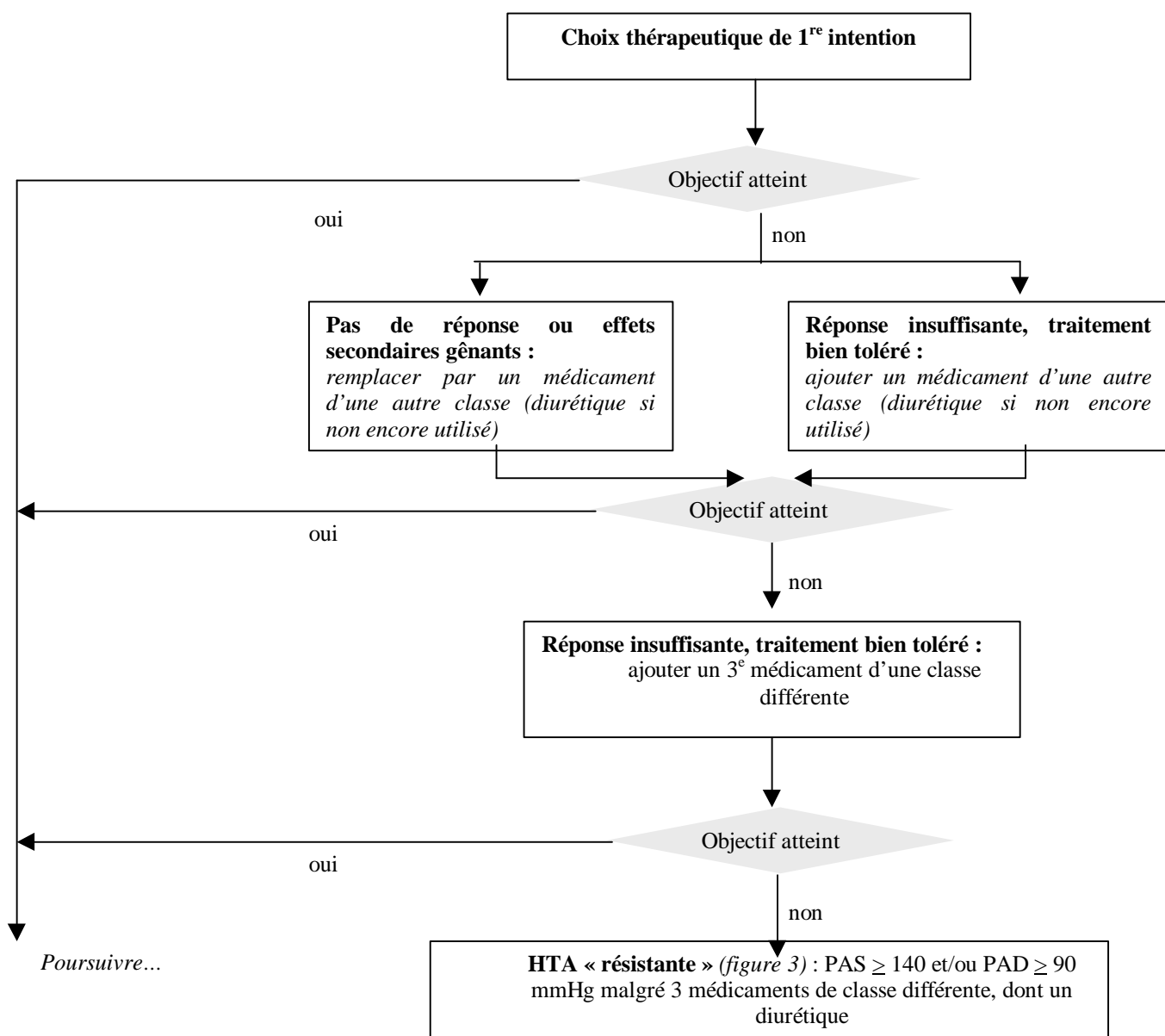


Figure 2. Stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux.

III.4. La prise en charge médicamenteuse est-elle définitive ?

Il existe peu d'études sur les arrêts de la thérapeutique médicamenteuse de l'HTA. Une recherche du département de médecine de famille de l'Université de New-York (70) n'en a retrouvé aucune en 1996 dans MEDLINE en utilisant comme mots clés *medication withdrawal discontinuance* et *therap* dans différentes combinaisons à l'intérieur du thème « hypertension ». Froom et al (70). ont donc orienté leur recherche à partir des bibliographies d'articles qu'ils avaient identifiés. Ils ont aussi interrogé un échantillon tiré au sort de 1 000 membres de l'Académie new-yorkaise de médecine de famille pour connaître les pratiques courantes des médecins praticiens.

Dix-huit études ont été ainsi revues, incluant un nombre variable de patients (de 20 à 333). Dans 12 essais, la moyenne de réussite était de 40,3 % après 1 an de suivi, et de 27,7 % après 2 ans. Dans les 6 autres études limitées aux patients âgés, la moyenne de succès après 2 ans ou plus d'arrêt du traitement a été de 26,2 %. La grande hétérogénéité des essais dans leur conception, leurs critères de sélection des patients et le suivi ne permettaient pas de réaliser une méta-analyse. Aucune des 18 études analysées n'a montré d'effet adverse lié à l'arrêt du traitement. Les médecins de famille interrogés ont confirmé qu'il s'agissait bien d'une pratique courante : 79,1 % tentaient l'arrêt du traitement lorsque l'HTA était bien contrôlée et asymptomatique.

L'essai TONE (*trial of Nonpharmacologic intervention in the Elderly*) a apporté quelques éléments complémentaires de réponse (47) (48). Il avait pour objectif de tester l'efficacité, dans le contrôle de la pression artérielle après arrêt de la thérapeutique médicamenteuse, de 3 interventions non médicamenteuses : réduction de l'apport sodé isolée, perte de poids isolée, et les 2 interventions combinées. 975 patients hypertendus, hommes et femmes de 60 à 80 ans bien équilibrés avec une monothérapie ont été recrutés à partir d'une population de 8 657. Au cours de l'essai (49), 886 des 975 participants ont arrêté leur traitement, et 774 ne l'ont pas repris. L'amélioration du mode de vie, en particulier la réduction pondérale et la diminution des apports sodés, permettait cet arrêt du traitement médicamenteux dans des conditions raisonnables d'efficacité et de sécurité. Le patient doit donc être revu régulièrement, à la fois parce qu'il s'agit alors d'un suivi non médicamenteux dont le conseil hygiéno-diététique et la surveillance régulière sont parties intégrantes, et pour éviter tout accident intercurrent. La pression artérielle remonte habituellement parfois plusieurs mois ou années après l'interruption (pour 50 à 85 % des patients en un an (1)), surtout si l'amélioration des conditions de vie n'a été que passagère.

Si les bénéfices de l'arrêt des médicaments semblent évidents (diminution des coûts, disparition des éventuels effets secondaires, etc.) des recherches complémentaires sont nécessaires pour répondre à différentes questions : pour quels patients hypertendus le traitement médicamenteux peut-il être arrêté définitivement ? Quels sont les facteurs prédictifs du succès de cet arrêt ? L'HTA est-elle trop souvent diagnostiquée et traitée (effet « blouse blanche », erreur de technique de prise tensionnelle) ? Les questions concernant la MAPA et l'automesure prennent ici toute leur importance.

RECOMMANDATION

Une tentative de diminution des doses et du nombre d'antihypertenseurs prescrits peut être envisagée sans risque lorsque les chiffres tensionnels sont redevenus normaux depuis au moins 6 à 12 mois (recommandation de grade B). Cette réduction doit être lente et progressive, et soigneusement accompagnée. Les chances de réussite sont d'autant plus grandes que l'HTA antérieure n'était que modérée ou qu'il y a eu de notables changements de mode de vie (réduction pondérale, diminution de consommation de sel ou augmentation de l'exercice physique).

IV. QUE FAUT-IL FAIRE EN CAS DE CONTROLE THERAPEUTIQUE INSUFFISANT ?

Le problème de l'échappement thérapeutique chez un hypertendu jusqu'alors bien équilibré pose la question de l'apparition d'une résistance au traitement. Cette question a été traitée dans les recommandations de 1997 (1). Les conclusions en sont toujours valides : **le groupe a considéré une HTA comme résistante au traitement (accord professionnel) lorsqu'il persistait à deux consultations successives (deux mesures par consultation) une PAD \geq 90 mmHg et/ou une PAS \geq 140 mmHg malgré 3 médicaments de classe différente, dont un diurétique (figure 3).**

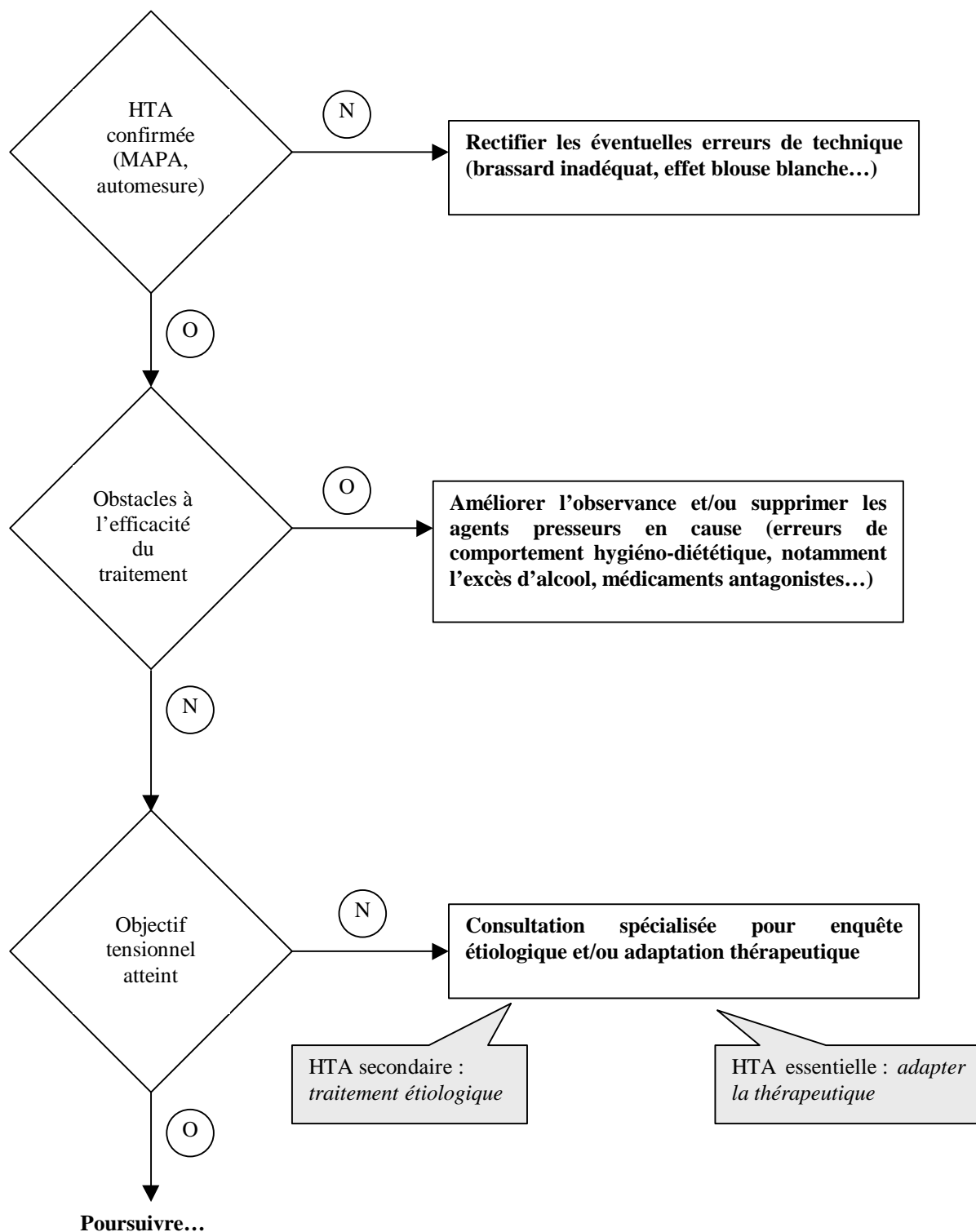


Figure 3. Stratégie diagnostique et thérapeutique en cas de contrôle thérapeutique insuffisant.

V. FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ASSOCIES

Les équations de Framingham et leurs diverses adaptations proposent un calcul du risque cardio-vasculaire basé sur un nombre limité de facteurs de risque (*annexe 2*). L'*European Society of Cardiology* (71), puis la *Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention* en 1998 (3), ont recommandé une intervention médicamenteuse dès que le risque coronarien atteignait 2 % par an. L'approche proposée dans ce document (*tableaux 6, 7, et figure 1*) est plus clinique, mais selon les mêmes principes. Quelle que soit la méthode employée, il est essentiel que la décision médicale s'appuie sur une approche globale du risque cardio-vasculaire, et non sur les seules valeurs seuils classiques.

V.1. HTA et tabac

Tabagisme et HTA sont des facteurs de risque synergiques de développement de l'athérosclérose. L'arrêt du tabagisme, facteur de risque « contrôlable », est l'un des objectifs de la prise en charge de l'HTA : les patients hypertendus qui continuent de fumer ne peuvent bénéficier de toute la protection apportée par le traitement antihypertenseur contre les maladies cardio-vasculaires.

La conférence de consensus, « Arrêt de la consommation du tabac » (72), réunie à Paris les 8 et 9 octobre 1998 conformément aux recommandations de l'ANAES, rappelait l'impact du tabagisme sur la santé : 60 000 décès annuels, soit 1 décès sur 9. Un fumeur régulier sur 2 ayant commencé à fumer à l'adolescence mourra victime du tabac, 1 fois sur 2 avant 69 ans. En ce qui concerne les maladies cardio-vasculaires, environ 40 % chez les hommes et 11 % chez les femmes sont attribuables au tabac. Étant donné l'évolution de la consommation du tabac au cours des décennies précédentes, notamment chez les femmes, l'épidémie des maladies liées au tabac est à venir : des projections à 2025 prévoient 165 000 décès prématurés annuels directement imputables au tabac avec une multiplication par deux des décès masculins et par dix des décès féminins par rapport à la situation actuelle. Un tiers des infarctus du myocarde est lié au tabac (75 % avant l'âge de 40 ans).

L'étude de Framingham a montré l'effet bénéfique de l'arrêt du tabac sur l'incidence des maladies coronariennes. Selon les données de la conférence de consensus, on estime qu'après 5 ans d'arrêt, le risque de décès prématuré par maladie ischémique du cœur est diminué de moitié par rapport à celui d'un fumeur qui aurait continué, et que le risque est identique après 10 ans d'arrêt. Les patients hypertendus doivent être informés et encouragés à cesser de fumer. Une substitution nicotinique doit être proposée le plus précocement possible ainsi qu'une incitation à l'arrêt du tabac. Les substituts nicotiniques ne sont pas contre-indiqués chez les coronariens, ils n'augmentent ni le risque de rechute ni celui d'apparition d'infarctus du myocarde. Dans tous les cas, la substitution nicotinique est moins dangereuse que le maintien du tabagisme.

Le diagnostic d'une maladie liée à la consommation du tabac ou la survenue d'une complication aiguë sont des occasions privilégiées de motivation pour l'arrêt du tabac, mais en France, 25 % des patients continuent de fumer à 6 mois et 50 % à un an après un accident coronaire... Le maintien prolongé de la motivation est nécessaire à moyen et long terme. Un suivi régulier en consultation fait partie de ces mesures de soutien.

Le groupe recommande de se reporter aux conclusions de la conférence de consensus de l'ANAES « Arrêt de la consommation du tabac » (72).

RECOMMANDATIONS

L'arrêt de la consommation tabagique est recommandé le plus tôt possible, ainsi qu'une abstinence durable, et reste bénéfique quel que soit l'âge (recommandation de grade B).

Une aide à l'arrêt du tabac sera proposée à tout hypertendu fumeur. Celle-ci reposera sur une évaluation de la dépendance envers la nicotine par le test de Fagerström, la prescription de timbres transdermiques de nicotine aux patients dépendants et le recours, pour les patients fortement dépendants, à une prise en charge spécialisée en centre de tabacologie ou dans un centre traitant les addictions.

Toutes les mesures visant à aider l'arrêt d'un tabagisme doivent impérativement être mises en œuvre.

V.2. HTA et diabète de type 2

Chez le diabétique de type 2, l'HTA contribue au risque cardio-vasculaire et au risque de survenue et/ou de progression de rétinopathie et de néphropathie diabétiques. Le document « Suivi du patient diabétique de type 2 » (35) a rappelé que dans l'étude UKPDS le risque cardio-vasculaire augmentait de 15 % pour chaque augmentation de la PAS de 10 mmHg et que l'HTA est plus fréquente chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (prévalence en moyenne double : dans l'étude française CODIAB, 45,4 % des hommes et 56,0 % des femmes avaient un traitement antihypertenseur). Une PAS élevée semble être à la fois un facteur prédictif et une conséquence d'une néphropathie chez le patient diabétique de type 2.

Dans l'étude UKPDS (73), 1 148 patients diabétiques hypertendus, âgés de 56 ans en moyenne ($56,4 \pm 8,1$), ont été randomisés en 2 groupes ayant des objectifs tensionnels différents. Dans le premier groupe, l'objectif était d'atteindre des chiffres tensionnels inférieurs à 150/85 mmHg. 400 patients étaient traités par captopril, et 358 par aténolol. Dans le deuxième groupe (390 patients), l'objectif tensionnel était moins strict (180/105 mmHg). Après 9 ans de suivi, la pression artérielle moyenne était de 144/82 mmHg dans le premier groupe, 154/87 mmHg dans le second. Les IEC et les β -bloquants cardiosélectifs apparaissaient comme le traitement de première intention : le captopril et l'aténolol n'ont diminué ni l'incidence des accidents coronariens, ni la mortalité totale, mais ont réduit statistiquement l'incidence des AVC fatals ou non, des insuffisances cardiaques, et des aggravations de rétinopathies, avec un total d'environ 16 accidents évités chaque année pour 1 000 patients. Cet essai n'a pas montré de différences significatives entre le captopril et l'aténolol pour la mortalité, l'insuffisance rénale, et l'incidence des hypoglycémies, mais il y avait moins d'arrêts de traitement pour effets indésirables dans le groupe captopril, et meilleur contrôle de la glycémie.

L'essai CAPPP (74) a analysé les effets sur la morbidité et la mortalité du traitement de l'HTA (évaluation sur un ensemble de composite d'infarctus du myocarde mortels ou non, d'AVC, et autres événements cardio-vasculaires). 10 985 patients ont été inclus dans 536 centres finlandais et suédois. Le sous-groupe des diabétiques comprenait 309 patients traités par captopril, 263 par traitement « conventionnel » (essentiellement diurétiques et β -bloquants). L'objectif fixé était une PAD de 90 mmHg ou moins. Les résultats ont été significativement meilleurs dans le sous-groupe diabétique traité par captopril (entre autres - 66 % d'infarctus fatals ou non) malgré un nombre d'AVC mortels ou non pratiquement identique. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude australienne ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*).

L'essai HOT (75) a étudié un sous-groupe de 1 501 diabétiques pendant une durée de 3 à 5 ans. Il a montré une réduction significative de 51 % des complications cardio-vasculaires majeures

($p = 0,005$ par rapport au groupe PAD ≤ 80 mmHg) et de la mortalité cardio-vasculaire ($p = 0,016$) lorsque le traitement de l'HTA était intensif, visant à obtenir une PAD de moins de 80 mmHg. Dans cette étude, un antagoniste calcique, la fêlodipine, était utilisé comme médicament de base, associé le cas échéant à un IEC en premier niveau, puis un β -bloquant, puis un diurétique. À la fin de l'étude, dans le groupe « intensif », 79 % des patients utilisaient l'antagoniste calcique dont 45 % en association avec un IEC, 32 % un β -bloquant, et 24 % un diurétique. Les données de l'étude ne permettent pas de préciser davantage : les moyennes de PAD obtenues globalement en fin d'étude (chez les diabétiques et non-diabétiques) étaient de 81,2 mmHg, de 83,2 mmHg, et de 85,2 mmHg au lieu des 80 mmHg, 85 mmHg et 90 mmHg prévus comme objectifs de l'étude. Cette étude fournit un argument important pour recommander un objectif tensionnel de 130-85 mmHg chez un diabétique hypertendu traité (il n'en est pas de même pour les patients hypertendus non diabétiques où il n'y a pas eu de différences de morbidité cardio-vasculaire dans les 3 sous-groupes). Selon les résultats de cette étude, la prescription quotidienne de 75 mg d'aspirine par jour chez le diabétique hypertendu en prévention cardio-vasculaire primaire a réduit de 36 % le risque de survenue d'infarctus du myocarde ($p < 0,005$) et de 15 % le risque de survenue d'accidents cardio-vasculaires majeurs ($p < 0,05$).

Les diurétiques à dose élevée ont été accusés de favoriser les accidents cardiaques chez les diabétiques, probablement en favorisant les hypokaliémies. L'essai randomisé contrôlé SHEP (76) a inclus durant 5 ans 4 736 sujets âgés de plus de 60 ans atteints d'HTA systolique isolée dont 583 diabétiques de type 2. Le groupe traité recevait une dose modérée (12,5 à 25 mg / jour) de chlortalidone, à laquelle était ajouté en seconde intention si nécessaire de l'aténolol (25 à 50 mg / jour) ou de la réserpine si l'aténolol était contre-indiqué (0,05 à 0,10 mg/j). Le taux d'accidents cardio-vasculaires majeurs était abaissé de 34 % par rapport au groupe placebo, à la fois chez les diabétiques (95 % IC ; 6-54 %) et chez les non-diabétiques (IC 95 % 21-45 %). La réduction du risque cardio-vasculaire global était 2 fois plus importante chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (101/1 000 *versus* 51/1 000 patients après 5 années de suivi). Les auteurs ont conclu à l'efficacité et à l'innocuité d'une faible dose de diurétiques pour prévenir des risques cardio-vasculaires majeurs, cérébraux et cardiaques, dans l'HTA systolique isolée du sujet âgé, diabétique non insulino-dépendant ou non.

Dans l'essai randomisé contrôlé FACET(77), il n'y avait pas de différence significative entre les patients qui recevaient la combinaison fosinopril/amlodipine et ceux qui recevaient du fosinopril seul, et les 2 groupes avaient un risque cardio-vasculaire plus faible que ceux qui recevaient l'amlodipine seule. La différence entre amlodipine et fosinopril était même plus grande pour les patients sous traitement qu'en intention de traiter (presque 3 fois au lieu de 2, $p = 0,005$ au lieu de 0,03). Les résultats de FACET ont été confirmés par l'étude ABCD et dans d'autres études d'observation, ainsi que dans CAPPP (74) et MIDAS (78). Les auteurs suggèrent de débiter le traitement antihypertenseur du diabétique non insulino-dépendant avec un IEC, éventuellement en ajoutant un antagoniste calcique si le résultat est insuffisant.

Le document de recommandation « Suivi du patient diabétique de type 2 » (35) a souligné que l'hypertension artérielle observée en cas de diabète de type 2 est dans la plupart des cas une hypertension essentielle et/ou associée à une néphropathie. La recherche systématique d'une cause identifiable d'hypertension artérielle (Cushing, phéochromocytome, acromégalie, syndrome de Conn...) n'est pas recommandée en l'absence de signes d'orientation après l'interrogatoire et l'examen clinique. Mais le diabète de type 2, *a fortiori* quand il est associé à de nombreux autres facteurs de risque vasculaire, représente une situation à risque qu'une

hypertension artérielle soit de nature réno-vasculaire. Le groupe a recommandé (accord professionnel) d'être vigilant vis-à-vis de cette éventualité étiologique, en particulier lorsque est envisagée la prescription d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (risque d'aggravation d'une insuffisance rénale, dans cette étiologie), lorsqu'il existe une autre atteinte vasculaire de type athéromateux et/ou en cas d'HTA sévère résistante à une quadrithérapie et/ou en cas d'insuffisance rénale.

La prise en charge et le suivi de l'HTA du diabétique de type 1 n'étaient pas l'objet de ce travail.

RECOMMANDATIONS

Le niveau tensionnel optimal pour prévenir la survenue des complications micro et macroangiopathiques ou éviter leur progression n'est pas connu. Un objectif tensionnel de 140/80 est recommandé (recommandation de grade C).

Il est recommandé d'utiliser en première intention soit un b-bloquant cardiosélectif, soit un diurétique à faible dose, soit un IEC (recommandation de grade B). L'hypertension artérielle du diabétique de type 2 nécessite fréquemment le recours à une plurithérapie. Une évaluation spécialisée est recommandée (accord professionnel).

V.3. HTA et dyslipidémies

V.3.1. Un co-facteur de risque cardio-vasculaire indépendant

La correction du surpoids, la réduction de consommation des graisses saturées, de sel, et d'alcool, et l'augmentation de l'activité physique sont recommandées dans les 2 pathologies (79) en prévention de la maladie coronarienne. Les « seuils d'intervention », basés sur un accord professionnel, sont résumés dans le *tableau 17* adapté de la recommandation de 1996. Les dosages lipidiques nécessaires et suffisants à la prise en charge de la plupart des sujets ayant une hyperlipidémie sont le dosage dans le sang du cholestérol total (CT), du cholestérol HDL et des triglycérides (TG) permettant le calcul du LDL-cholestérol selon la formule $LDL = CT - HDL - TG/5$ (en g/l) ou $TG/2,2$ (en mmol/l).

En prévention primaire chez les adultes des deux sexes, la diététique est toujours proposée en première intention, et il est illogique de traiter une dyslipidémie modérée sans agir sur d'autres facteurs de risque éventuellement associés (tabagisme notamment).

En prévention secondaire, si le seuil de LDL-cholestérol recommandé n'est pas atteint malgré une diététique adaptée, il a été recommandé d'instaurer un traitement hypolipidémiant dans les 3 mois suivant le début de l'affection coronaire. Il ne semble y avoir aucune raison d'arrêter après 70 ans un traitement hypocholestérolémiant efficace et bien toléré.

Le rôle de l'hypertriglycéridémie, lorsqu'elle est isolée (c'est-à-dire en l'absence d'obésité, de diabète ou de HDL-Cholestérol bas), reste en débat. Le groupe de travail a estimé que l'intérêt d'une réduction du taux des triglycérides pour prévenir la survenue des complications cardio-vasculaires n'a pas été démontré, sauf dans le cas particulier des diabétiques de type 2, où une hypertriglycéridémie > 2 g/l (2,25 mmol) représente un facteur de risque en soi, qui dans le document de recommandation pour la pratique clinique « Suivi du diabétique de type 2 » a été ajouté à la liste du *tableau 6*. Le groupe renvoie aux recommandations récentes de l'ANAES concernant les dyslipidémies du diabétique.

Les médicaments antihypertenseurs ont des effets divers sur le taux des lipides sériques. S'il peut en être tenu compte, ces effets ne justifient pas de réelles indications préférentielles :

- les diurétiques thiazidiques prescrits à faibles doses ne provoquent pas d'augmentation du cholestérol, des triglycérides, ou de diminution du HDL ;
- les β -bloquants peuvent augmenter provisoirement la triglycéridémie et diminuer le taux de HDL-cholestérol. Malgré cela, ils font diminuer le nombre des morts subites, la mortalité globale, et les récurrences d'infarctus chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ;
- les α -bloquants peuvent induire une diminution modeste du taux de cholestérol global, et une augmentation du HDL ;
- les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les inhibiteurs calciques, et les agonistes des récepteurs adrénergiques centraux sont cliniquement neutres sur les taux de lipides et de lipoprotéines sériques.

V.3.2. Quel bilan lipidique effectuer et à quel rythme ?

Lorsque le premier dosage est normal, et qu'il n'y a pas de modification du mode de vie ou d'augmentation du poids, l'examen doit être refait au moins tous les 3 ans. Les résultats limites ou anormaux doivent être confirmés par une nouvelle mesure, et vérifiés annuellement : dosage à jeun du cholestérol, des triglycérides, du HDL-cholestérol et calcul du LDL-cholestérol. Le dosage du LDL-cholestérol plutôt que son calcul est préférable chez les diabétiques de type 2 et chez les sujets hypertriglycéridémiques (TG > 3,25g/l) où la formule de Friedewald perd sa fiabilité (35).

V.3.3. Définition d'une anomalie lipidique justifiant une intervention thérapeutique chez l'hypertendu

L'association à l'HTA d'une dyslipidémie impose un traitement efficace des 2 pathologies (recommandation de grade A). Le risque cardio-vasculaire en fonction du bilan lipidique a été rapporté dans le document « Suivi du diabétique » auquel est emprunté le *tableau 15*. Le seuil de 1,30 g de LDL-cholestérol doit être retenu (après mise en œuvre des mesures diététiques appropriées) comme valeur d'intervention thérapeutique si le risque cardio-vasculaire estimé est « élevé » selon les critères du *tableau 6*. Les facteurs de risque retenus sont ceux du *tableau 6*, mais avec un âge plus précoce (45 ans chez l'homme et 55 ans chez la femme, ou avant en cas de ménopause précoce non traitée par œstrogénothérapie substitutive).

Tableau 15. Risque cardio-vasculaire en fonction du bilan lipidique (35).

Risque	LDL-cholestérol	HDL-cholestérol	Triglycérides
Élevé	$\geq 1,30$	$< 0,35$	≥ 4
Moyen	1,00-1,29	0,35 – 0,45	2,00 – 3,99
Faible	$< 1,00$	$> 0,45$	$< 2,00$

Les valeurs sont exprimées en g/l. Un taux de HDL-cholestérol $\geq 1,6$ mmol/L) 0,60 g/L est un facteur protecteur : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque.

Le *tableau 16* reprend les données retenues dans la recommandation de 1996 (79). Le groupe de travail retient, dans l'état actuel de la littérature et pour les mêmes raisons que dans le document de recommandation pour la pratique clinique sur les hypolipémiants (79), le LDL-cholestérol comme paramètre de définition du seuil d'intervention thérapeutique.

Tableau 16. Valeurs du LDL-cholestérol* justifiant une intervention médicamenteuse chez le patient hypertendu (79).

Indications	Valeurs seuils [†] d'intervention	Valeurs cibles à atteindre
Prévention primaire des patients hypertendus sans autre facteur de risque	≥ 1,90 (4,9)	< 1,60 (4,1)
Prévention primaire des patients hypertendus ayant un autre facteur de risque (y compris l'âge)	≥ 1,60 (4,1)	<1,30 (3,4)
Prévention secondaire des patients hypertendus ayant une atteinte cardio-vasculaire avérée	≥ 1,30 (3,4)	< 1,00 (2,3)

* valeur du LDL-cholestérol calculée (si triglycérides < 3,25 g/l) ou mesurée, en g/l (mmol/l) si diabète de type 2 ou TG > 3,25 g/l

† Après mise en œuvre des mesures diététiques appropriées

Les valeurs d'intervention proposées ne peuvent être considérées comme des seuils intangibles. Il ne s'agit pas de valeurs expérimentales, définies par des essais d'intervention. Elles ont été retenues par accord professionnel du groupe de travail de l'ANDEM après analyse de la littérature internationale. Il revient aux cliniciens d'apprécier l'importance des facteurs de risque (ancienneté de l'intoxication et consommation quotidienne, pour prendre l'exemple du tabagisme).

Le traitement des dyslipidémies n'était pas l'objet de ce travail.

RECOMMANDATIONS

Au terme de 6 mois d'une diététique appropriée et après obtention du meilleur contrôle du niveau tensionnel possible, la valeur du LDL-cholestérol sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipidémiant. Le choix du traitement anti-hypocholestérolémiant adapté peut être guidé par les recommandations du groupe de travail sur les dyslipidémies.

Les valeurs du seuil d'intervention et des cibles à atteindre dépendent du risque cardio-vasculaire global estimé.

VI. ATTEINTE DES ORGANES-CIBLES

VI.1. HTA et cerveau

VI.1.1. Complications cérébro-vasculaires de l'HTA

— HTA et AVC

MacMahon et al. (38) ont analysé les données de 7 études prospectives d'observation regroupant 405 511 patients pendant un suivi moyen de 10 ans. La relation est directe et continue entre les niveaux de pression artérielle et le risque d'AVC, mais 3 AVC sur 4 surviennent chez des patients dont la pression artérielle est inférieure à 155/95 mmHg. Réduire la PAD de seulement 5 mmHg diminuerait d'1/3 le risque d'AVC à la fois chez les normo et les patients hypertendus, ce qui montre l'importance des changements de mode de vie en population générale (*voir chapitre 2*).

— HTA, déclin cognitif, et démence

Leys et Pasquier (80) ont fait une revue de la littérature sur les relations qui existent entre pression artérielle et déclin cognitif. L'HTA étant, avec l'âge, le facteur de risque principal des démences vasculaires, soit un quart des démences en Europe, on devrait s'attendre à une plus grande prévalence de l'HTA chez les sujets déments. Mais les études transversales trouvent une pression artérielle plus basse chez les déments que chez les témoins : les déments ont une diminution spontanée et progressive de pression artérielle débutant d'ailleurs avant l'expression clinique de la démence.

Le suivi longitudinal d'une cohorte de 382 sujets non déments à 70 ans a révélé une association statistique entre une pression artérielle élevée à 70 ans et la survenue 10 à 15 ans plus tard d'une démence, plus marquée pour la maladie d'Alzheimer que pour les autres causes de démence (81). Chez la plupart des patients développant une démence après un AVC, des facteurs vasculaires et dégénératifs sont combinés et la pathologie vasculaire ne peut être considérée comme cause directe de la démence que dans la moitié des cas. Or, les critères de maladie d'Alzheimer « probable » supposent l'absence de pathologie vasculaire cérébrale susceptible d'expliquer le syndrome démentiel alors que l'association est plus fréquente à l'autopsie que ne le voudrait le hasard. Il est vraisemblable que la sommation des lésions vasculaires dues à l'HTA et des anomalies de la substance blanche à un stade infraclinique de la maladie augmente la pente de déclin vers le seuil de démence. Dans cette hypothèse, toute mesure de prévention des AVC pourrait retarder de quelques années la maladie d'Alzheimer, avec d'importantes répercussions en terme de santé publique.

VI.1.2. HTA et prévention primaire et secondaire des complications cérébro-vasculaires

MacMahon et al. (38) ont également repris les données de 17 essais randomisés de prévention primaire ou secondaire réunissant un total de 47 653 patients, dont 1 360 ont eu un AVC, avec une moyenne de durée de 2,3 ans. La conclusion la plus importante était que l'incidence des AVC était réduite de 38 % dans les groupes traités, y compris en prévention secondaire dans 2 petits essais incluant 539 participants au total, ayant eu un accident ischémique transitoire ou un accident ischémique mineur.

Dans l'essai PATS (communication au congrès de l'*American College of Cardiology* d'Atlanta 1998 (82)), il y aurait eu moins de récurrences d'AVC dans le groupe indapamide que dans le groupe placebo, mais une mortalité totale équivalente (en moyenne 13 récurrences évitées chaque année pour 1 000 patients). Une étude longitudinale (83) a montré que les patients hypertendus ont un risque plus élevé de déclin cognitif, surtout lorsqu'ils ne sont pas traités.

L'étude SYST-EUR (84) a suggéré que le bénéfice du traitement de l'HTA en terme de mortalité cardio-vasculaire était plus important après 75 ans, y compris dans l'HTA systolique pure. L'effet bénéfique du traitement antihypertenseur sur l'incidence des AVC s'est accompagné d'une diminution d'incidence du déclin cognitif : en intention de traiter, l'incidence annuelle de la démence a été réduite de 50 % par le traitement, soit 7,7 cas pour 1 000 patients dans le groupe placebo pour 3,8 cas dans le groupe traité, ce qui revient à dire que le traitement de 1 000 patients pendant 5 ans prévient 19 démences. Il est possible que le type de traitement ait une influence, mais aussi que cet effet bénéfique soit la conséquence de la prévention des lacunes, évitant la révélation clinique anticipée de certaines démences.

Le suivi immédiat des AVC n'était pas l'objet de ce travail.

RECOMMANDATIONS

Le traitement antihypertenseur est efficace en prévention des AVC (études de niveau 1) et du déclin cognitif chez le patient hypertendu (qualité des preuves de niveau 2). Il répond aux règles générales de la prise en charge médicamenteuse décrites précédemment (recommandation de grade A).

L'existence d'une maladie cérébro-vasculaire est une indication du traitement antihypertenseur, avec les mêmes objectifs tensionnels que dans la population générale (recommandation de grade A).

VI.2. HTA et système cardio-vasculaire

VI.2.1. L'atteinte coronarienne

La question : « faut-il dépister, chez quels patients et comment l'ischémie myocardique silencieuse chez le patient hypertendu ? » n'a pas de réponse validée dans la littérature ni auprès des panels d'experts. Aucune donnée ne permet de recommander un suivi cardio-vasculaire du patient hypertendu non compliqué et asymptomatique autre que clinique (1). S'il existe une symptomatologie thoracique typique ou atypique, l'ECG de repos est indispensable ; s'il révèle des troubles de la repolarisation évocateurs d'une ischémie myocardique ou d'un infarctus du myocarde indolore passé inaperçu, des explorations complémentaires seront mises en œuvre après avis cardiologique spécialisé. La prise en charge du patient hypertendu chez lequel on découvre une pathologie coronarienne silencieuse ou non n'est pas l'objet de ce travail.

L'ischémie myocardique silencieuse est par définition une atteinte coronaire qui reste asymptomatique. Il a été montré dans 2 études de population diabétique (35) que la prévalence de l'ischémie silencieuse était de 12 et 13 % avec comme critère diagnostique un sous-décalage du segment ST > 1 mm à l'électrocardiogramme d'effort (le double de celle observée dans une population contrôle non diabétique). Ces anomalies du segment ST à l'ECG de repos étaient fortement associées au diagnostic d'ischémie myocardique.

Les *tableaux 13 et 14* ont résumé les indications médicamenteuses spécifiques issues des essais randomisés :

- chez les coronariens : β -bloquants et inhibiteurs calciques à longue durée d'action ;
- en post-infarctus : β -bloquants, qui réduisent le risque de récurrence d'infarctus et de mort subite, IEC, notamment en cas de dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, pour prévenir l'évolution vers l'insuffisance cardiaque et réduire la mortalité ; si les β -bloquants sont inefficaces ou contre-indiqués, le vérapamil ou le diltiazem peuvent être utilisés, leur capacité à réduire modestement les événements cardiaques et la mortalité ayant été démontrée dans 2 circonstances : les suites d'infarctus sans onde Q et les suites d'infarctus myocardique à fonction ventriculaire gauche préservée.

VI.2.2. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)

Le développement d'une HVG est une conséquence fréquente de l'HTA. Toutefois, des études de cohorte ont montré que l'HVG est un facteur indépendant de mort subite d'origine cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'AVC, et d'autres complications cardio-vasculaires morbides ou fatales (2). Les antihypertenseurs (à l'exception des vasodilatateurs directs tels que l'hydralazine et le minoxidil), la réduction pondérale, et la diminution de l'apport sodé permettent de réduire la

masse et l'épaisseur pariétale augmentées du ventricule gauche. L'étude des vétérans américains (*VA cooperative Study Group on Antihypertensive Agents 1997*) citée par le JNC VI (2) a montré qu'un traitement associant un diurétique et un IEC est plus efficace sur la régression de l'HVG à 1 an que les autres thérapeutiques évaluées, mais aucune étude contrôlée ne démontre que la régression de l'HVG apporte d'autres bénéfices que ceux liés à la diminution de la pression artérielle.

L'ECG a l'intérêt de détecter l'hypertrophie auriculaire gauche et l'HVG, mais aussi de mettre en évidence les signes d'ischémie myocardique et d'arythmie. La place de l'échographie cardiaque est actuellement en discussion : d'une part, la prévalence de l'HVG est très faible dans une population correspondant à la définition de l'HTA légère, mais d'autre part, l'identification de patients ayant le plus haut risque, et donc le plus grand bénéfice potentiel de la thérapeutique, est un objectif essentiel avant d'instaurer un traitement au long cours (85). L'échographie ciblée, conformément aux recommandations les plus récentes des sociétés nord-américaines et canadiennes de cardiologie et d'hypertension, pourrait être un élément décisionnel lorsque les autres font défaut : l'intérêt du paramètre de remodelage concentrique du ventricule gauche a été montré dans le suivi à 6 mois d'une cohorte de 123 patients (86).

Tableau 17. Indications de l'échographie cardiaque chez les patients hypertendus (adapté de Nahas 1998 (86)).

Échographie standard	Échographie limitée à l'étude du remodelage concentrique du ventricule gauche
HTA avec signes ECG d'HVG	Patients hypertendus non traités au grade 1 de l'HTA sans signes d'HVG ou d'autres risques cardio-vasculaires
Enfants, adolescents, et sportifs hypertendus (HTA de grade 1) Adultes avec HTA d'effort	Documentation de preuves ECG d'HVG en cas de suspicion de faux positifs ou d'anomalie atriale gauche
Souffle systolique chez un hypertendu (recherche de pathologie cardiaque associée)	

VI.2.3. L'insuffisance cardiaque

Les données épidémiologiques concernant l'insuffisance cardiaque sont imprécises, en l'absence de définition standardisée. Une récente revue de la littérature (87) estimait sa prévalence globale à 3 à 20 / 1 000 et parmi les sujets de plus de 65 ans à 30 à 130 / 1 000, cette prévalence importante s'expliquant par le vieillissement général de la population, mais aussi les progrès de la prise en charge des pathologies cardio-vasculaires, dont l'HTA pour environ 5 à 10 % des cas et les cardiopathies ischémiques pour plus de 70 % des cas (selon les données de l'étude SOLVD). Chez le patient hypertendu, le dépistage d'une insuffisance cardiaque débutante fait partie du suivi habituel par l'interrogatoire et l'examen clinique. La découverte de signes précoces d'une insuffisance cardiaque doit entraîner une prise en charge spécialisée qui n'est pas l'objet de ce travail.

L'efficacité des IEC a été largement prouvée par de nombreuses études multicentriques randomisées sur des effectifs importants : *Consensus 1* (1987), *SOLVD* (1991), *Vheft II* (1991), *Save* (1992), *SOLVD prevention* (1992), *Aire* (1993), *Trace* (1995). Une récente revue de la littérature (64) sur 32 essais (7 105 patients en insuffisance cardiaque congestive) a montré que les IEC diminuent de 20 à 30 % la mortalité globale, bénéfique semblant exister quelle que soit la molécule, évoquant un effet de classe. L' α - β -bloquant carvedilol s'est montré bénéfique en association avec les IEC, et dans un essai, le losartan a réduit la mortalité de façon plus

significative que le lopril (ELITE study I). La place des inhibiteurs calciques est très controversée : seules les dihydropyridines récentes (félodipine et amlodipine) ont fait preuve de leur innocuité dans le traitement de l'angor et de l'HTA chez des patients présentant une insuffisance cardiaque, en association avec les IEC, les diurétiques, ou la digoxine. La nifédipine en gélules s'est constamment montrée délétère, et le vérapamil est contre-indiqué en raison de son action inotrope négative. À ce jour, la seule indication des antagonistes calciques dans l'insuffisance cardiaque est le cas particulier de l'ischémie myocardique résiduelle malgré d'autres traitements.

VI.2.4. Les artériopathies périphériques

L'HTA est l'un des principaux facteurs de risque d'athérosclérose carotidienne et d'artériopathie des membres inférieurs avec claudication intermittente. La pratique d'examen complémentaires, par exemple une exploration vasculaire par écho-doppler, la mesure de l'épaisseur pariétale des carotides, la recherche d'une médialcose des artères des membres inférieurs, n'est pas recommandée en soins primaires en l'absence de signes cliniques d'appel, faute de pouvoir définir un arbre décisionnel validé en cas d'anomalies. Il n'existe pas de données suffisantes permettant de juger de l'effet du traitement antihypertenseur sur l'évolution de ces processus. Le groupe de travail a recommandé un dépistage exclusivement clinique au cours du suivi du patient hypertendu.

VI.2.5. L'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA)

Une étude suédoise (88) a colligé toutes les données nécropsiques disponibles depuis 1950 (près de 250 000 autopsies). La fréquence de l'AAA augmente rapidement chez l'homme après 55 ans, atteint un pic de prévalence de 5,9 % entre 80 et 85 ans, et décroît ensuite. Chez la femme, le taux d'AAA augmente régulièrement après 70 ans, pour atteindre environ 4,5 % après 90 ans. Les auteurs suédois ont ensuite repris les données de nombreuses petites études concernant le dépistage échographique en population générale. Elles sont trop hétérogènes (critères d'inclusion) et limitées pour pouvoir conclure que les patients hypertendus sont une population potentiellement à risque : la prévalence de l'AAA varie entre 0 et 8,9 % pour les AAA de plus de 39 mm... L'information majeure est que les femmes développent un AAA 10 à 15 ans plus tard que les hommes. Enfin, ces différentes études de population (d'origine anglaise, américaine, et des pays nordiques) se sont intéressées aux ruptures d'anévrisme et ont montré de grandes variations d'incidence (2,9 à 14,1 ruptures pour 100 000 habitants/an, la plus forte en Angleterre, la plus faible en Scandinavie). Dans l'étude suédoise de Malmö, basée sur une population de 230 000 habitants, l'analyse des ruptures d'AAA entre 1971 et 1986 (85 % ont eu une autopsie) a montré qu'elles étaient extrêmement rares chez l'homme avant 55 ans et diminuaient rapidement après 90 ans. Le risque commençait à apparaître chez la femme avec un décalage de 15 à 20 ans sur l'homme.

Des études récentes font état d'une prévalence de l'AAA plus élevée dans la population hypertendue que dans la population générale (*tableau 18*). Cependant, la remarque concernant les artériopathies périphériques reste valable : il n'existe pas d'arbre décisionnel validé en cas d'anomalies, ni de données suffisantes permettant de juger de l'effet du traitement antihypertenseur sur l'évolution du processus. Il est actuellement prématuré de recommander le dépistage en soins primaires, en l'absence de signes d'appel cliniques.

Tableau 18. Études de prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale.

	Origine de l'étude	Population	Prévalence AAA (diamètre > 30 mm)
Simon 1996 (89)	Étude américaine (centre de vétérans)	240 hommes hypertendus (PAS > 175 mm) consécutifs âgés de 60 à 75 ans	6,25 %*
Williams 1996 (90)	Étude anglaise de dépistage	1 328 patients (744 hommes et 584 femmes) 43 AAA ont été détectés	5,2 % (hommes) 0,7 % (femmes)
Lindholt 1997 (91)	Étude danoise d'observation	213 hommes hypertendus âgés de 65 à 73 ans	17,8 %
Spittell 1997 (92)	Étude américaine (centre spécialisé échographie cardiaque)	107 hommes et 93 femmes hypertendus, de 51 à 92 ans.	6,5 % dont 69 % chez des hommes (âge moyen 73 ans)
Naydeck 1999 (93)	Étude américaine cas-témoins (sous-cohorte SHEP)	143 avec HTA systolique isolée, 123 témoins	11,9 % (patients hypertendus) 6,5 % (patients normotendus) †

*Dans cette étude, seule la claudication intermittente est un facteur indépendant associé à la présence de l'AAA (RR 5.8, IC 95 % : 1.8-18.6, $p = 0.004$). Il n'y avait pas d'AAA chez les patients hypertendus non compliqués.

† L'analyse multivariée montre comme facteurs prédictifs indépendants de l'AAA le sexe mâle ($p < 0.001$), une augmentation du LDL ($p < 0.001$), une augmentation de la pression pulsée ($p = 0.032$) et un tabagisme ($p = 0.012$). Les porteurs d'AAA ont aussi une épaisseur de l'intima et un diamètre des artères iliaques plus élevé, ce qui est sans doute associé au processus pathologique sous-jacent.

RECOMMANDATIONS

Il est recommandé une fois par an de procéder à l'examen clinique suivant :

- **interrogatoire à la recherche de signes typiques ou atypiques évocateurs d'angor, d'insuffisance cardiaque et/ou de claudication intermittente et/ou d'accident cérébral ischémique transitoire ;**
- **palpation des pouls pédiens et tibial postérieur, palpation de l'abdomen ;**
- **auscultation à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux.**

L'ECG de repos doit être fait au cours du bilan initial du patient hypertendu. Il est recommandé en cas de signes d'appel au cours du suivi. Il peut être proposé à titre systématique tous les 3 ans (accord professionnel). Aucune autre exploration complémentaire n'est recommandée, sauf cas particulier, chez le patient asymptomatique dont l'ECG de repos est normal (accord professionnel).

VI.3. HTA et rein

VI.3.1. Atteinte rénale chez l'hypertendu : épidémiologie

La néphrosclérose hypertensive compte parmi les causes les plus fréquentes de néphropathie évolutive aux États-Unis, notamment chez les Afro-Américains. L'essai MRFIT a apporté la preuve la plus formelle et la plus directe d'une relation entre pression artérielle et néphropathie terminale (2). En 1992, les taux d'incidence et de prévalence de l'insuffisance rénale terminale (IRT) traitée en France (94) étaient inférieurs de plus de la moitié à ceux observés aux États-Unis

ou au Japon, qui sont particulièrement élevés, mais supérieurs à ceux de l'Australie ou de la Nouvelle-Zélande, et aussi à la moyenne européenne (*tableau 19*).

Tableau 19. Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée dans le monde en 1992 (données des registres, extraites de Stengel, 1998 (94)).

Pays	Incidence par million d'habitants	Prévalence par million d'habitants	% de patients > 65 ans	Taux de réponse des registres %
Japon	181	996	42 (> 60 ans)	95-99
États-Unis	178	659	38	94
Canada	98	519	38	98
France	74	409	44	84
Australie	61	403	31	99
Nouvelle-Zélande	69	390	17	99
Europe	46	251	34	73

Il semble exister d'importantes différences régionales : la prévalence passe ainsi de 90 par million d'habitants en Haute-Normandie à 661 en Languedoc-Roussillon ! L'origine ethnique, mais elle coïncide souvent avec un bas niveau socio-économique, est un facteur déterminant de l'IRT aux États-Unis, en particulier dans la population afro-américaine, et à un moindre degré asiatique native d'Amérique. La prévalence de l'IRT dans les départements et territoires d'outre-mer était en 1990 de 555 par million d'habitants, soit 1,55 fois supérieure à celle de la métropole. Les taux bruts d'incidence et de prévalence de l'insuffisance rénale ont augmenté régulièrement (presque doublé) en 10 ans. En 1992, les principales maladies rénales évoluant vers l'IRT étaient les néphropathies glomérulaires et les néphropathies vasculaires, puis les néphropathies diabétiques et interstitielles et la polykystose rénale, ces 5 pathologies étant à l'origine de 70 % de la totalité des cas d'insuffisance rénale. 19 % des néphropathies à l'origine d'une IRT étaient vasculaires, pour 10 % de diabétiques, avec une incidence multipliée par 3 au cours de la période 1980-92.

Le risque d'atteinte réno-vasculaire augmente chez le diabétique de type 2 (35) : dans une étude réalisée à partir d'une série de 5 194 autopsies après décès en milieu hospitalier, la prévalence de la sténose de l'artère rénale était de 8,3 % (IC à 95 % : 6,8 - 9,9) chez les patients diabétiques ; chez les patients diabétiques et hypertendus, cette prévalence était de 10,1 % (IC à 95 % : 8,0 - 12,2 %) soit 10 fois plus que celle observée chez les patients non diabétiques et non hypertendus. Par ailleurs, la présence d'une hypertension artérielle peut aggraver une néphropathie diabétique existante, notamment chez des sujets âgés, et d'une manière plus générale, parce qu'il s'agit de patients à risque vasculaire global très augmenté.

VI.3.2. Évaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale du patient hypertendu est impérative durant tout le suivi, et notamment lorsque des traitements par diurétiques ou IEC sont instaurés, ou en cas de pathologie associée à risque pour le rein (diabète). Le groupe a repris les conclusions des précédentes recommandations à ce sujet.

— Clairance de la créatinine

La fonction rénale est appréciée par le débit de filtration glomérulaire (DFG). La mesure de la clairance de l'inuline est la méthode de référence de détermination du DFG, mais n'est pas utilisable en pratique clinique. On utilise donc la clairance de la créatinine endogène, malgré les

causes d'erreur possible : le recueil précis des urines est difficile, la créatininémie reflète le débit de filtration glomérulaire, mais aussi la masse musculaire du patient, et est donc fonction de sa taille, son poids, son sexe et son âge. En pratique, la mesure de la clairance de la créatinine est faite en cas d'anomalie préalable, présence d'une microalbuminurie, anomalie de la créatininémie et/ou, mieux, de la clairance de la créatinine calculée.

La formule de Cockcroft et Gault est la plus utilisée pour le calcul de la clairance (C) de la créatinine. Chez l'homme, cette formule est la suivante (chez la femme, la valeur obtenue doit être multipliée par 0,85) :

pour une créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/L}$

$$C \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie (}\mu\text{mol/L)} \times 0,814}$$

pour une créatininémie exprimée en mg/L

$$C \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie (mg/L)} \times 7,2}$$

Le groupe a recommandé tous les 3 ans une mesure de la créatinine sérique, et le calcul de la clairance, lorsque le premier dosage est normal (accord professionnel). Une valeur inférieure à 80 ml/min correspond à une insuffisance rénale.

— Protéinurie

La recherche d'une protéinurie à la bandelette standard est un bon examen de dépistage de néphropathie. Les bandelettes doivent être conservées au sec, à l'abri de la lumière, et ne doivent pas être périmées. Il y a diverses causes de positivité : l'exercice physique dans les 24 heures précédentes, une infection, de la fièvre, une insuffisance cardiaque, une hyperglycémie importante ou une hypertension peuvent augmenter l'excrétion urinaire d'albumine (35).

En cas de positivité, une quantification est nécessaire. Un résultat positif sur la bandelette standard traduit une valeur d'albumine approximativement $> 200 - 300 \mu\text{g/ mg}$ de créatinine (protéinurie).

Un résultat négatif ou douteux doit faire rechercher une microalbuminurie chez le patient diabétique hypertendu (35).

En l'absence de données probantes de la littérature, le groupe de travail a recommandé une recherche de la protéinurie tous les 5 ans lorsque la première est négative. Un examen cytobactériologique systématique des urines au moment de ce bilan n'est pas recommandé mais la bandelette (à utiliser avant le dosage éventuel de la microalbuminurie) sert aussi à dépister une hématurie et/ou une infection urinaire méconnues qui appelleront des explorations spécifiques.

— Microalbuminurie

Le terme de microalbuminurie (*tableau 20*) est exclusivement quantitatif et désigne en fait une protéinurie (et pas seulement une albuminurie) peu importante et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure. La recherche de protéinurie doit toujours précéder celle de la microalbuminurie.

Tableau 20. Définitions des anomalies de l'albuminurie et/ou de la protéinurie (35).

	24 heures (mg/24 h)	Échantillon d'urine (spot) (mg/mg de créatinine)	Recueil sur 4 heures (mg/min)
Albuminurie normale	< 30	30	< 20
Microalbuminurie	30-300	30-300	20– 200
Protéinurie	> 300	> 300	> 200

La signification, notamment pronostique, d'une microalbuminurie chez un hypertendu n'est pas connue. Chez le diabétique de type 2, il s'agit surtout d'un marqueur du risque cardio-vasculaire, à un moindre degré d'un marqueur d'évolution néphrologique, attestant notamment d'une baisse de la filtration glomérulaire (35).

Chez le patient hypertendu non diabétique, des études de suivi à long terme sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la MAU comme marqueur de risque cardio-vasculaire ou de dégâts rénaux. Les études publiées à ce sujet, hétérogènes et d'un niveau de preuve peu élevé (*tableau 21*), font apparaître globalement les données suivantes :

- la présence d'une MAU est associée à différents facteurs de mauvais pronostic de l'HTA dans tous les domaines notamment vis-à-vis du risque cardio-vasculaire, et faiblement prédictrice de la survenue d'une protéinurie ;
- l'existence d'une protéinurie est prédictrice du risque d'insuffisance rénale ;
- mais le lien entre MAU et risque ultérieur d'insuffisance rénale, *a priori* logique bien que faible compte tenu des données précédentes, n'est pas démontré dans l'HTA, peut-être à cause des facteurs de confusion associés à la présence d'une MAU, en particulier le risque accru de morbi-mortalité toutes causes.

Tableau 21. Études MAU/prédiction du risque chez l'hypertendu.

Étude	Indicateurs	Résultats	Conclusions/hypothèses
Étude de cohorte hollandaise de Hoorn pendant 5 ans (631 sujets de 50 à 75 ans) Jager 1999 (95)	MAU et index PA cheville/bras < 0,90, ou ATCD chirurgicaux de pontage périphérique ou amputation (et indicateurs standard du risque CV)	En fin d'études, 58 patients étaient décédés, dont 24 de cause CV RR mortalité CV x4, mortalité globale x2 chez les normotendus, x4 si HTA	MAU et AP indicateurs de risque indépendants, associés à une surmortalité CV, et plus faiblement à une surmortalité globale
Étude rétrospective italienne (141 patients hypertendus suivis 7 ans) Bigazzi 1998 (96)	MAU (54 patients), CT, CC	Dans le groupe MAU+ : 12 accidents CV vs 2 (p < 0,0002), diminution CC plus importante (p < 0,03)	MAU et CT indicateurs indépendants du risque CV ?
Diverses études d'observation Cruz 1997 (97), Pontremoli 1995, Pontremoli 1997, Pontremoli 1998 (98-100)	MAU		MAU marqueur précoce d'atteinte des organes-cibles dans l'HTA ?
Étude allemande d'observation en médecine générale (11 343 sujets hypertendus non diabétiques de 57 ans en moyenne Agrawal 1996 (101)	MAU présente chez 32 % des hommes et 28 % des femmes (p < 0,05), significativement plus élevée en cas d'atteinte CV (p < 0,001)	31 % C, 24 % HVG, 6 % AVC, 7 % AP, vs 22 %, 14 %, 4 % et 5 % respectivement chez les patients sans MAU (p < 0,001)	MAU marqueur de risque CV chez l'hypertendu ?
Étude italienne d'observation HARVEST (870 hypertendus de grade 1 « nouveaux », non encore traités, âgés de 18 à 45 ans) Palatini 1997 (102)	MAU normale pour 85,2 % des patients (< 16 mg/24h), limite pour 8,3 % (16-29 mg) et ≥ 30 mg pour 6,1 %	Corrélation à la PA moyenne des 24 heures (p < 0,0001), et plus particulièrement à la PAS (p < 0,0001)	Pas de relation MAU / HVG : les atteintes rénale et cardiaque ne sont pas simultanées dans la phase initiale de l'HTA

CV cardio-vasculaire, C coronaropathie, AP artériopathie périphérique, IR insuffisance rénale, CC clairance créatinine, CT cholestérol total.

VI.3.3. Ralentissement de l'évolution de l'insuffisance rénale chez le patient hypertendu

Le groupe de travail a repris la recommandation de 1997 (1) d'un objectif tensionnel de 125/75 mmHg en cas d'insuffisance rénale, notamment lorsque la protéinurie dépasse 1g/24 h. Une méta-analyse qui incluait 1 594 patients de 10 études randomisées durant au moins 1 an (103) a fait apparaître que chez les insuffisants rénaux non diabétiques, les IEC ont significativement retardé l'apparition de l'insuffisance rénale terminale, par comparaison à un placebo et à d'autres antihypertenseurs (pour l'essentiel β -bloquants et antagonistes calciques). Ils n'ont pas augmenté la mortalité globale. On ne peut déterminer si cet effet bénéfique est dû à une plus grande efficacité des IEC sur la pression artérielle, ou à d'autres conséquences de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Les patients hypertendus insuffisants rénaux doivent donc être traités, en l'absence de contre-indication, par un IEC, le plus souvent associé à un diurétique, afin de contrôler leur HTA tout en ralentissant l'évolution vers l'insuffisance rénale progressive. Les diurétiques thiazidiques sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale avancée (créatinine > 20 mg/l, ou 190 μ mol), et les diurétiques épargneurs de potassium contre-indiqués.

Il faut recourir aux diurétiques de l'anse, souvent à dose relativement élevée. La prescription d'IEC chez l'hypertendu doit être faite en cas d'insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$, soit 17 mg/l) sous surveillance biologique rapprochée de la créatininémie et de la kaliémie.

L'analyse des pathologies rénales causées d'une HTA secondaire n'était pas l'objet de ce travail.

RECOMMANDATIONS

Le dépistage d'une atteinte rénale au cours du suivi du patient hypertendu a pour but de prévenir et ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale, complication grave de l'HTA.

Lorsqu'un premier dosage est normal, il est recommandé de doser tous les 3 ans la créatininémie et la kaliémie à jeun, et de calculer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft (accord professionnel). Chez les patients dont le traitement peut induire des modifications de la créatinine (diurétiques, IEC, ou ARA II), un dosage annuel de la créatinine et du ionogramme sanguin est recommandé.

La protéinurie doit être recherchée par bandelette urinaire standard ou examen de laboratoire au moins tous les 5 ans lorsque la première recherche est négative. La recherche systématique de la microalbuminurie n'est recommandée que chez l'hypertendu diabétique de type 2 où sa présence incite à renforcer la prise en charge dans tous les domaines. Une protéinurie, et dans le cas de l'hypertendu diabétique une microalbuminurie confirmées devront être quantifiées sur les urines des 24 heures.

Un examen cyto bactériologique des urines systématique annuel n'est pas recommandé.

Des explorations complémentaires, à commencer par la mesure de la clairance de la créatinine endogène, doivent être envisagées dans les cas suivants (accord professionnel) : présence d'une protéinurie, d'une hématurie ou d'une infection urinaire ; créatininémie > 105 $\mu\text{mol/l}$ (11,8 mg/l) chez la femme et > 135 $\mu\text{mol/l}$ (15,2 mg/l) chez l'homme ; clairance calculée (Cockcroft) \leq 60 ml/min.

Les hypertendus insuffisants rénaux doivent être traités, en l'absence de contre-indication, par un IEC, le plus souvent associé à un diurétique thiazidique (inefficace lorsque la créatininémie dépasse 190 $\mu\text{mol/l}$, soit 20 mg/l) ou de l'anse. Un contrôle tensionnel strict est recommandé pour retarder la dialyse. L'objectif tensionnel à atteindre quel que soit le traitement requis se situe au-dessous de 130/85 mmHg, et de 125/75 mmHg si la protéinurie est supérieure à 1 g/24 h (recommandation de grade A). En cas d'insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 135 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme et 105 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme) la prescription d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'antagonisme II doit être faite sous surveillance rapprochée de la créatininémie et de la kaliémie.

VII. L'HYPERTENDU AGE

Les effets bénéfiques majeurs du traitement de l'HTA ont été largement démontrés au-delà de 60 ans par des essais randomisés à grande échelle (104) : l'étude européenne EWPHE dans les années 80, puis les essais des années 90 (SHEP, STOP-Hypertension, MRC Trial, et plus récemment SYST-EUR et TONE). Le traitement antihypertenseur réduit la mortalité et le nombre d'AVC, de cardiopathies ischémiques, de maladies cardio-vasculaires, d'insuffisance cardiaque. Le JNC VI a appuyé ses recommandations sur les résultats d'une méta-analyse (38) de 5 essais randomisés contrôlés (ERC) concernant 12 483 sujets âgés de plus de 60 ans sur une période de suivi de 5 ans. La réduction de risque relatif était évidente : 34 % pour les AVC ($p < 0,001$), 19 % pour les cardiopathies ischémiques ($p < 0,005$), 23 % pour les décès vasculaires ($p < 0,001$). Une autre méta-analyse (105) a comparé en 1995 les résultats de 5 ERC incluant 12 483 patients âgés de plus de 60 ans (moyenne 72 ans) à ceux de 11 ERC incluant 24 230 patients plus jeunes (moyenne d'âge 51 ans), évaluant au moins 1 année de traitement. La réduction d'incidence sous traitement des AVC est fortement significative à la fois chez les plus jeunes (*odds ratio* (OR) 0,54 ; IC à 95 % : 0,43-0,67 ; $p < 0,001$) et les plus âgés (OR = 0,65 ; IC à 95 % : 0,56-0,78 ; $p < 0,001$). La réduction de la morbidité cardio-vasculaire et de la mortalité totale était significative chez les sujets âgés (morbidité cardio-vasculaire : OR = 0,82 ; 95 % IC : 0,69-0,78 ; $p = 0,017$; mortalité globale : OR = 0,89 ; IC à 95 % : 0,80-0,99 ; $p = 0,032$), mais pas chez les plus jeunes (morbidité cardio-vasculaire : OR = 0,94 ; 95 % IC à 95 % : 0,80-1,10 ; $p = 0,55$; mortalité globale : OR = 0,90 ; IC à 95 % : 0,77-1,04 ; $p = 0,15$). Les différences observées pourraient s'expliquer par une puissance statistique insuffisante en ce qui concerne la mortalité globale, mais pas les maladies coronariennes : les bénéfices attendus d'un traitement durant plus de 5 ans apparaîtraient supérieurs dans la population âgée.

VII.1. L'hypertension systolique isolée du sujet âgé

L'essai SYST-EUR (68) a inclus 4 695 patients hypertendus âgés de plus de 60 ans (moyenne d'âge de 70,2 ans) ayant une PAS entre 160 et 219 mmHg, et une PAD < 95 mmHg. En analyse en intention de traiter, le sexe masculin, les antécédents de complications cardio-vasculaires, l'âge croissant, une PAS plus élevée, et le tabagisme étaient positivement et indépendamment corrélés avec le risque cardio-vasculaire. Plus encore, le bénéfice du traitement antihypertenseur augmentait avec l'âge pour la mortalité toutes causes ($p = 0,009$) et cardio-vasculaire ($p = 0,09$). En ce qui concerne la mortalité toutes causes, il augmentait avec le niveau de PAS à l'entrée dans l'étude, alors que pour les AVC fatals ou non ($p = 0,01$), il était plus évident chez les non-fumeurs (92,5 % des patients inclus). Le traitement actif a réduit la mortalité totale de 24 % ($p = 0,05$), réduit le nombre d'accidents cardio-vasculaires fatals ou non de 32 % ($p < 0,001$), de tous les AVC de 44 % ($p = 0,004$), des AVC non fatals de 48 % ($p = 0,005$) et de la totalité des événements cardio-vasculaires, morts subites comprises, de 26 % ($p = 0,05$). En terme de bénéfices absolus, traiter 1 000 patients pendant 5 ans préviendrait 24 décès, 54 événements cardio-vasculaires majeurs, 29 AVC fatals ou non. Il est recommandé de traiter efficacement toute élévation isolée de la PAS du sujet âgé au-delà de 160 mmHg (recommandation de grade A).

Dans cet essai thérapeutique comme dans d'autres, le nombre de patients hypertendus âgés de plus de 80 ans est peu important. Les conclusions de toutes ces études sont cependant en faveur de la poursuite au-delà de 80 ans d'un traitement antihypertenseur commencé antérieurement (106). Le risque iatrogène, la complexité de la prise en charge chez un patient aux pathologies fréquemment associées, imposent d'établir un choix des priorités, où l'HTA n'est en discussion que si elle présente un risque à court terme. En cas de découverte d'une HTA après 80 ans, le

respect de la qualité de vie, et l'appréciation de l'âge physiologique, plus que chronologique, sont les principaux éléments décisionnels.

VII.2. Objectifs tensionnels et choix thérapeutiques préférentiels

Les essais SHEP (76) et SYST-EUR (1997) (68) ont montré que la PAS est un meilleur prédicteur chez le sujet âgé du risque d'événements graves (cardio-vasculaires, rénaux, et mortalité toutes causes) que la PAD, d'autant plus que le sujet est plus âgé. L'objectif à atteindre est d'abaisser la PAS au-dessous de 150 mmHg (recommandation de grade B), objectif plus réaliste à cet âge que les 140/90 demandés chez le sujet jeune, selon la stratégie résumée dans le *tableau 22* qui concerne l'HTA systolique isolée (l'HTA « habituelle » obéit aux règles définies précédemment).

Tableau 22. Stratégie de prise en charge du patient hypertendu âgé de 60 à 80 ans.

Critères retenus pour la décision thérapeutique	Stratégie de prise en charge
1. PAS < 160 et PAD < 95, sans maladie cardio-vasculaire associée	1. Traitement non médicamenteux et suivi
2. PAS 160-179 et PAD < 95, sans maladie cardio-vasculaire associée	Traitement non médicamenteux et suivi sur 3 mois. Débuter alors un traitement médicamenteux si la PAS reste \geq 160 ou la PAD \geq 90

Le traitement de l'HTA doit commencer par des changements de mode de vie : l'essai TONE (47) a montré que les patients hypertendus âgés répondent bien à une réduction de poids modérée et une diminution modeste des apports sodés.

De nombreux essais ont montré l'efficacité des diurétiques et des β -bloquants chez les sujets âgés. La précédente recommandation sur le diagnostic et le traitement de l'HTA (1) a retenu les conclusions des méta-analyses de Thijs (107), Insua (108), Murlow (109) et Gueyffier (110). Une récente revue systématique des essais publiés entre 1966 et 1998 dans MEDLINE (67) a permis une nouvelle méta-analyse des résultats du traitement par diurétiques et β -bloquants dans 10 essais randomisés incluant 16 164 sujets hypertendus âgés de plus de 60 ans. Les diurétiques en monothérapie étaient efficaces chez 2 patients sur 3, pour moins d'1 sur 3 pour les β -bloquants. Le traitement par diurétiques avait de meilleurs résultats pour tous les paramètres retenus : prévention des événements cardio-vasculaires (*odds ratio* (OR) = 0,61 ; IC à 95 % : 0,64-0,87), AVC mortels (OR = 0,67 ; IC à 95 % : 0,49-0,90), coronaropathie (OR = 0,75 ; IC à 95 % : 0,64-0,85), mortalité cardio-vasculaire (OR = 0,75 ; IC à 95 % 0,64-0,87) et mortalité toutes causes (OR = 0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,96). En revanche, les résultats du traitement par β -bloquants étaient significatifs pour les événements cérébro-vasculaires (OR = 0,75 ; IC à 95 % : 0,57-0,98), mais pas pour la prévention des coronaropathies, de la mortalité cardio-vasculaire, et de la mortalité toutes causes (OR respectivement de 1,01, de 0,98 ; et de 1,05).

Il est donc recommandé de prescrire les diurétiques comme traitement de première intention de l'HTA essentielle non compliquée du sujet âgé, et non les β -bloquants, sauf nouvelles preuves. Il est important de souligner (111) qu'il s'agit de médicaments obéissant aux besoins de simplicité (1 prise par jour) et de coût-efficacité dont rien n'explique le recul actuel dans la prescription courante.

L'essai SYST-EUR (68) a montré le bénéfice d'un traitement par une dihydropyridine à longue durée d'action, la nitrendipine, dans l'HTA systolique isolée du sujet âgé. Il confirme donc que divers médicaments sont utilisables en cas de contre-indication ou d'échec du traitement par diurétiques à faibles doses qui reste le traitement de première intention de l'HTA du sujet âgé.

L'essai STOP-2 (69) confirme les résultats de SYST-EUR : les 4 classes thérapeutiques utilisées, diurétiques, β -bloquants, dihydropyridines de longue durée d'action, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ont une efficacité égale en termes de morbidité ou de mortalité cardio-vasculaire ou globale à l'issue des 5 années de l'essai. Les effets secondaires rapportés dans l'étude, et notamment les vertiges, avec le risque de chute, dans 25 à 28 % de l'ensemble des cas, quel que soit le traitement, rendent particulièrement nécessaire de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque associés chez le sujet âgé, et d'être prudent dans la prescription.

VII.3. Risques spécifiques liés à l'âge

VII.3.1. Problèmes diagnostiques

La prise en charge du sujet âgé hypertendu présente quelques particularités. La mesure de la pression artérielle doit obéir à des précautions particulières : quelques sujets âgés ont une rigidité vasculaire accrue et présentent de ce fait une pseudo-hypertension ; de grandes variations de la PAS sont particulièrement fréquentes et il est important d'éliminer un éventuel effet « blouse blanche » avant de conclure à une HTA, en l'absence d'atteinte des organes-cibles ; l'hypotension orthostatique étant plus fréquente chez les sujets âgés, elle doit être recherchée systématiquement ; enfin, l'hypertension « réfractaire » peut aussi exister chez le sujet âgé, et une HTA apparue après 60 ans et/ou résistante au traitement doit faire rechercher une cause curable.

VII.3.2. Médicaments à utiliser avec prudence

Les antihypertenseurs qui amplifient les modifications posturales de la pression artérielle (antagonistes des récepteurs α -adrénergiques périphériques, α -bloquants et diurétiques à forte dose) et ceux qui peuvent induire des troubles cognitifs (α 2-agonistes d'action centrale) ne peuvent être utilisés qu'avec une extrême prudence.

Le risque d'insuffisance rénale augmente avec l'âge, et il est essentiel de veiller particulièrement à la prescription de médicaments néphrotoxiques et en règle générale aux polymédications. La surveillance de la créatininémie et de sa clairance (voir chapitre précédent) est particulièrement importante chez le sujet âgé.

En dehors du risque rénal lié aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de nombreuses études (112) ont tout particulièrement souligné le danger de leur utilisation chez les sujets âgés : ils entraînent une augmentation moyenne significative de 5 mmHg de PAD, plus marquée chez les sujets hypertendus traités, dont la persistance éventuelle sur quelques années augmente le risque d'AVC de 67 % et le risque d'événements coronariens de 15 %.

RECOMMANDATIONS

L'HTA du sujet âgé, même lorsqu'elle ne concerne que la PAS, présente un risque de complications cardio-vasculaires plus élevé que chez le sujet plus jeune. Il est prouvé que sa prise en charge diminue ce risque. La PAS est un meilleur prédicteur du risque (événements graves cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et rénaux, et mortalité de toute cause) que la PAD, et d'autant plus que le sujet est plus âgé.

Il est recommandé (recommandation de grade A) de prendre en charge efficacement toute élévation de la pression artérielle systolique au-dessus de 160 mmHg. L'objectif à atteindre

est de l'abaisser au-dessous de 150 mmHg (recommandation de grade B) selon les propositions du *tableau 22*.

Le traitement non médicamenteux est indispensable et a fait la preuve de son efficacité.

Il doit être le cas échéant complété par un traitement médicamenteux adapté à la situation clinique de chaque patient et tenant particulièrement compte des pathologies associées et des polymédications fréquentes chez le sujet âgé. En dehors d'indications spécifiques ou formelles, le choix initial doit se porter préférentiellement sur un diurétique thiazidique à faible dose (recommandation de grade A), dont de nombreux essais contrôlés ont montré l'effet sur la réduction de morbidité ou de mortalité. En cas de contre-indication ou d'échec du traitement par diurétiques thiazidiques à faible dose les β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et dihydropyridines de longue durée d'action, sont une alternative possible.

La recherche d'une hypotension orthostatique sous traitement antihypertenseur doit être systématique chez le patient hypertendu âgé. Une attention toute particulière doit être prêtée au risque rénal, notamment en cas de prescription de médicaments à potentiel néphrotoxique et de polymédication. La surveillance du taux de la créatinine sanguine et de sa clairance est particulièrement importante chez le sujet âgé (recommandation de grade A).

Le nombre de patients hypertendus âgés de plus de 80 ans inclus dans les essais thérapeutiques est peu important, mais les conclusions de ces études sont en faveur de la poursuite au-delà de 80 ans d'un traitement commencé antérieurement. Le risque iatrogène, la complexité de la prise en charge chez un patient aux pathologies fréquemment associées, imposent d'établir un choix des priorités, où l'HTA n'est en discussion que si elle présente un risque à court terme. En cas de découverte d'une HTA après 80 ans, le respect de la qualité de vie, et l'appréciation de l'âge physiologique, plus que chronologique, sont les principaux éléments décisionnels.

VIII. SUIVI DU PATIENT HYPERTENDU EQUILIBRE

La fréquence des consultations ne repose sur aucune étude de stratégie. Les essais contrôlés ne donnent en général pas d'indications sur ce paramètre, plutôt pris en compte dans les études d'observance. L'étude rétrospective d'une cohorte canadienne de 183 sujets hypertendus essentiels (113) a évalué leur suivi de 1993 à 1995. Le nombre moyen de consultations a été de 6,2 en 2 ans. Les vétérans hypertendus d'une cohorte américaine de 800 sujets hypertendus ont eu une moyenne de 6,4 visites \pm 3,3 par an durant l'étude (114). Une étude de l'impact des guidelines sur les pratiques en 1994 (115) a montré dans une cohorte de 1 613 patients que la compliance des médecins aux recommandations du JNC V augmentait le nombre de visites de 5,4 à 6,7 annuelles ($p = 0,001$), en même temps qu'elle améliorait le contrôle de leur HTA. Un petit essai randomisé (116) a montré que l'utilisation du dossier médical informatisé améliorait la compliance du médecin aux recommandations ; durant les 5 mois de l'essai, la moyenne de visites par patient hypertendu était de $1,4 \pm 0,7$ dans les 2 groupes.

La fréquence des consultations dépend de l'atteinte des objectifs tensionnels, des modifications de régime ou de thérapeutique ou de la présence de complications. Un rythme annuel de 3 ou 4 semble correspondre à un accord professionnel conforme aux pratiques. Des visites régulières doivent en tout cas être programmées, particulièrement en début de traitement, jusqu'à ce que l'objectif tensionnel soit atteint et que l'observance soit véritablement acquise à la fois aux

changements de mode de vie et de prise médicamenteuse régulière (voir chapitre observance et éducation). Les consultations tous les 3-4 mois seront l'occasion de reprendre certains des aspects de l'éducation. Des visites plus fréquentes peuvent être nécessaires si les chiffres tensionnels sont trop élevés ou s'il y a des complications.

Autour des principes indiqués ci-dessus, le rythme des consultations sera en pratique défini par chaque médecin pour chaque patient de manière à répartir au mieux sur les différentes consultations de l'année les objectifs d'éducation du malade et ce qui est recommandé en matière d'évaluation trimestrielle et annuelle. Le dépistage de l'hypotension orthostatique fait partie de ce suivi, tout particulièrement chez les personnes âgées, de même que la recherche de pathologies associées et le contrôle des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Quelques examens complémentaires simples de dépistage et de suivi sont nécessaires dans le cadre de la prise en charge globale du risque cardio-vasculaire du patient hypertendu équilibré. Ils ont été vus dans les chapitres précédents.

IX. CONCLUSION : PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

La réalisation des objectifs dépend largement de leur application en soins primaires. Il est recommandé de mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires pour que les professionnels s'approprient ces recommandations afin d'améliorer la prise en charge encore insuffisante des patients hypertendus, depuis le dépistage jusqu'à la mise en application de stratégies de suivi permettant une meilleure prévention du risque cardio-vasculaire.

Le groupe de travail préconise la réalisation d'études complémentaires prioritairement dans les domaines suivants :

- prévention primaire de l'hypertension artérielle ;
- éducation du patient hypertendu ;
- évaluation de paramètres prédictifs tels que la microalbuminurie et l'hypertrophie ventriculaire gauche ;
- évaluations clinique et économique de différentes stratégies de prise en charge de l'HTA non compliquée et comparaison de différents seuils d'intervention en fonction du risque cardio-vasculaire ;
- évaluations économiques prenant en compte la qualité de vie des patients ;
- évaluation coût-efficacité de l'automesure et la MAPA ;
- évaluation de l'intérêt du calcul du risque cardio-vasculaire absolu dans la prise en charge du patient hypertendu ;
- organisation et évaluation de réseaux de soins ayant pour objectif la prise en charge de l'HTA.

DEUXIEME PARTIE : DONNEES ECONOMIQUES

L'objectif est ici de présenter les aspects économiques liés au suivi des patients hypertendus tels qu'ils sont rapportés dans la littérature. Il ne s'agit pas d'établir des recommandations ou des directives concernant les décisions thérapeutiques, mais plutôt d'ouvrir de nouveaux cas de réflexion pour les cliniciens, les décideurs et la société. Il faut souligner au préalable que les résultats des analyses coût-efficacité (11 études sur 21) sont parfois difficiles à interpréter. En effet, lorsqu'on compare des stratégies de prise en charge, une distinction majeure doit être faite entre deux situations :

- les stratégies ont la même efficacité : on est dans une logique de minimisation de coût (efficience) ;
- les stratégies ont des efficacités/utilités différentes : ou bien il existe une stratégie dominante (qui domine toutes les autres : plus efficace et moins coûteuse), ou bien il n'y a pas de stratégie dominante, ce qui oblige à évaluer des ratios coût-efficacité différentiels*.

Dans cette dernière situation, certaines évaluations économiques se contentent de présenter des ratios coût-efficacité moyens*. Or, la comparaison des ratios moyens présente peu d'intérêt, sauf en situation de contrainte budgétaire ciblée sur la prise en charge analysée, ce qui en pratique est rarement le cas. Dans le cas général, la connaissance des ratios coût-efficacité différentiels* est nécessaire, mais elle ne saurait suffire pour préconiser une prise en charge plutôt qu'une autre. Il faut un autre critère de jugement, social, sur la question de savoir jusqu'où on peut aller en terme de ratio coût-efficacité différentiel (disposition sociale à payer l'unité d'efficacité supplémentaire si l'évaluation est faite du point de vue de la société).

Bien entendu, le rôle de l'analyste s'arrête à la production de ratios coût-efficacité différentiels. En effet, comme il n'existe pas de seuil socialement prédéfini, il ne peut pas se prononcer sur l'acceptabilité d'un ratio, sauf dans les cas extrêmes de ratios très faibles ou très élevés.

Dans un premier chapitre, les différents types d'évaluations économiques sont présentés. Un lexique des termes économiques est donné en *annexe 5*.

Les études qui ont été retenues à l'aide de la grille de sélection sont présentées dans le chapitre suivant. Les données économiques concernent :

- 1/ la prise en charge médicamenteuse de l'hypertension ;
- 2/ les effets du changement de traitement et d'une prise irrégulière du traitement ;
- 3/ les alternatives possibles au traitement conventionnel, à savoir les stratégies de prise en charge non médicamenteuses (programmes diététiques...) ou sur le lieu de travail, ou bien encore les systèmes de mesure différents comme la mesure de l'hypertension en ambulatoire (MAPA) ou à domicile.

X. QUELLE METHODE POUR QUELLE EVALUATION ?

L'évaluation économique des stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives, réalisée en complément d'une évaluation médicale peut se présenter sous quatre formes :

- 1/ analyse coût-efficacité (ACE)* ;
- 2/ analyse coût-bénéfice (ACB)* ;
- 3/ analyse coût-utilité (ACU)* ;
- 4/ analyse de minimisation des coûts (AMC)*.

* Voir le lexique des termes économiques en annexe 5

Dans le cadre d'une analyse coût-efficacité, les coûts des stratégies sont rapportés aux bénéfices générés par ces stratégies, exprimés en unités physiques (coût par événement cardio-vasculaire évité, coût par année de vie gagnée, etc). Une variante de l'analyse coût-efficacité consiste à pondérer les gains médicaux par la qualité de vie des individus et à calculer le coût par QALY* (*Quality Adjusted Life Year*) des différentes stratégies : c'est le principe de l'analyse coût-utilité. L'analyse coût-bénéfice permet de déterminer, quant à elle, la stratégie optimale qui maximise le bilan bénéfice-coût. Dans cette optique, les coûts des stratégies sont comparés aux bénéfices générés par celles-ci ; coûts et bénéfices sont alors exprimés en unités monétaires. Enfin, les analyses de minimisation des coûts (AMC)* consistent à comparer différentes stratégies et à déterminer laquelle est la moins coûteuse pour un niveau d'efficacité équivalent. Il a été identifié un autre type d'étude qui s'inscrit un peu en marge de l'évaluation économique des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, il s'agit d'études de comparaison de coûts qui consistent simplement à évaluer et à comparer les coûts de deux stratégies sans se soucier de leur efficacité sous quelque forme que ce soit. Ce type d'études s'inscrit en général dans une optique de restriction budgétaire.

Les domaines dans lesquels nous avons obtenu des résultats satisfaisants d'après les critères de la grille de sélection ont été présentés dans le *tableau 23*. Quatre types d'évaluation économique sont représentés. Il n'a pas été identifié de données basées sur des analyses coût-utilité. Ce résultat inattendu s'explique probablement par le fait que les stratégies comparées différaient peu quant à leur impact sur la qualité de la vie.

Vingt et une études ont été retenues : 9 sont des études de cohortes* et 12 sont basées sur des essais cliniques, dont 3 sont très connus [SOLVD (117), MAPHY (118) et STOP-Hypertension (119)]. Parmi ces 21 études, seules 8 sont prospectives, et 13 sont rétrospectives. La notion d'étude rétrospective s'entend dans le sens que l'analyse économique n'est pas menée en même temps que l'essai clinique sur lequel elle repose. Cependant, il reste possible que l'essai en question soit, lui, prospectif.

Tableau 23. Présentation des études économiques retenues.

Type d'études / Thèmes évalués	Coût-efficacité	Coût-bénéfice	Minimisation de coûts	Comparaison de coûts
Prise en charge médicamenteuse	Edelson 1990 (120), Cook 1998 (117), Milne 1997 (121), Lindgren 1989 (122), Johannesson 1993 (118), Lindholm 1995 (119), Johannesson 1994 (123), Andersson 1998 (124)			
Changement / arrêt du traitement			Gill 1996 (125), Simons 1995 (126), Lindgren-Furmaga 1991(127)	Hughes 1998 (128), McCombs 1994 (129), Prasad 1997 (130)
Stratégies non pharmacologiques	Johannesson 1995 (131), Johannesson 1992 (132)	Johannesson 1992 (132), Johannesson 1991 (133)		
Traitement sur le lieu de travail	Logan 1981 (134)			
Stratégies de mesure de l'HTA				Staessen 1997 (27), Pierdomenico 1995 (135), Soghikian 1992 (136)

Pour chaque thème cité ci-dessus, un tableau de synthèse a été élaboré. Les détails des 21 études sont donnés dans les tableaux situés en *annexe 3 (tableaux 34 à 54)*.

XI. PRESENTATION DES RESULTATS

Le nombre d'études retenues par thème évalué et par pays est résumé dans le *tableau 24*.

Tableau 24. Nombre d'études retenues par thème et par pays.

Thème / Pays	Prise en charge médicamenteuse	Changement / arrêt du traitement	Stratégies non pharmacologiques	Traitement sur le lieu de travail	Stratégies de mesure de l'hypertension	Total
Suède	5		3			8
Nouvelle-Zélande	1					1
États-Unis	2	4			1	7
Royaume-Uni		2				2
Canada				1		1
Belgique					1	1
Italie					1	1
Total	8	6	3	1	3	21

Les résultats de ces études étant exprimés dans des monnaies différentes, un tableau des parités de pouvoir d'achat (PPA)* pour les pays concernés est donné en annexe sur la période de 1990 à 1998 (*annexe 4*).

XI.1. Prise en charge médicamenteuse

XI.1.1. Évaluation économique du traitement médicamenteux

Il paraît *a priori* intéressant d'évaluer le traitement antihypertenseur par rapport à l'absence de traitement. Trois études évaluant le coût par année de vie gagnée ont été identifiées (137-139). Cependant, ces études ne précisait pas en quoi consistait le traitement de l'hypertension et notamment les médicaments utilisés. Pour cette raison, elles n'ont pas été retenues dans l'analyse.

XI.1.2. Stratégies médicamenteuses

— Monothérapies

Les principales caractéristiques des études concernant les monothérapies sont présentées dans le *tableau 25*.

L'étude américaine de Edelson (120) a évalué le coût par année de vie gagnée pour chaque classe médicamenteuse (β -bloquants, diurétiques, inhibiteurs calciques, α -bloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)) *versus* placebo. Le ratio coût-efficacité moyen* le plus faible pour les produits étudiés a été obtenu avec l'utilisation du propranolol (β -bloquant). Le coût par année de vie gagnée a été estimé à 10 900 US\$ contre 72 100 US\$ pour le captopril (IEC) qui a été le moins coût-efficace, en termes de ratios moyens* (*tableau 34*).

Tableau 25. Synthèse des études pour la prise en charge médicamenteuse par monothérapies.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Echantillon	Principale conclusion des auteurs
Edelson, 1990 (120)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; simulation sur 20 ans	5 classes médicamenteuses <i>versus</i> placebo : diurétique, β -bloquant, IEC, α -bloquant, inhibiteur calcique Population américaine hypertendue de 35 à 64 ans	Le propranolol (β -bloquant) est le produit qui présente le ratio coût-efficacité moyen le plus bas et l'efficacité la plus forte. Par conséquent il est considéré comme dominant
Cook, 1998 (117)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; essai contrôlé, randomisé, en double aveugle (SOLVD)	Enalapril (IEC) <i>versus</i> placebo 1 917 patients hypertendus	Cet IEC apporte d'importants bénéfices cliniques et est coût-efficace
Milne, 1997 (121)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; modélisation sur 5 ans	Atenolol et celiprolol (β -bloquants) <i>versus</i> placebo Population hypertendue entre 40 et 70 ans	Les deux produits sont coût-efficaces par rapport au placebo, mais le coût par année de vie gagnée est plus bas pour le celiprolol à tous les niveaux de PAS initiaux
Lindgren, 1989 (122)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; modélisation sur la durée de vie des patients	Doxazosin (α -bloquant) et atenolol (β -bloquant) <i>versus</i> placebo Suédois adultes hypertendus	Le doxazosin est plus favorable en terme de ratio moyen que le β -bloquant à tous les niveaux de PAS étudiés
Johannesson, 1993 (118)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; essai clinique randomisé (MAPHY)	Metoprolol (β -bloquant) <i>versus</i> diurétiques thiazidiques Hommes d'âge moyen, PAD > 100 mmHg	Le metoprolol est coût-efficace par rapport aux diurétiques pour la population étudiée (faible ratio coût-efficacité différentiel)

Dans la gamme des IEC, le ratio coût-efficacité a été estimé à 1 820 US\$ par année de vie gagnée, pour l'enalapril comparé à un placebo (117). Ce résultat, qui est très faible, est intéressant sur un plan économique (*tableau 35*).

Une étude néo-zélandaise (121) a apporté des résultats très variés (en fonction de l'âge, du sexe et des facteurs de risque) sur le coût par année de vie gagnée grâce à l'utilisation de l'atenolol et du celiprolol qui appartiennent à la classe des β -bloquants (*tableau 36*). Les résultats obtenus décroissaient au fur et à mesure que l'âge, le niveau de pression artérielle et le taux de cholestérol augmentaient. Les auteurs ont conclu que les deux produits étaient coût-efficaces en termes de ratios moyens* (par rapport au placebo). Cependant, l'utilisation du celiprolol a permis d'obtenir des ratios moyens plus faibles que ceux obtenus avec l'atenolol à tous les niveaux de pression artérielle initiaux.

Une étude suédoise (122) a également évalué le coût du traitement par l'atenolol *versus* placebo. Le ratio obtenu est beaucoup plus faible que celui de l'étude néo-zélandaise (après conversion des résultats dans la même monnaie). Cette même étude suédoise a également évalué le coût et l'efficacité du doxazosin (α -bloquant). Son utilisation a permis d'obtenir un ratio coût-efficacité

moyen* plus faible qu'avec l'utilisation d'un β -bloquant, à tous les niveaux de pression artérielle systolique initiaux (*tableau 37*).

Dans une analyse différentielle* (118) entre le metoprolol (β -bloquant) et les diurétiques thiazidiques, le metoprolol est apparu économiquement préférable aux diurétiques, pour le traitement des hommes d'âge moyen ayant une hypertension légère ou modérée, le ratio coût-efficacité différentiel* étant relativement faible (*tableau 38*).

— Bithérapies

Les principales caractéristiques des études concernant les bithérapies sont présentées dans le *tableau 26*.

Tableau 26. Synthèse des résultats pour la prise en charge médicamenteuse par bithérapies.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Échantillon	Principale conclusion des auteurs
Lindholm, 1995 (119)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; essai randomisé en double aveugle (STOP-Hyp)	Un des 3 β -bloquants et un diurétique <i>versus</i> placebo 1 627 patients entre 70 et 84 ans	Le traitement β -bloquant + diurétique est coût-efficace chez les personnes âgées
Johannesson, 1994 (123)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; simulation	Diurétique + β -bloquant <i>versus</i> placebo ; IEC + inhibiteur calcique <i>versus</i> placebo ; IEC + inhibiteur calcique <i>versus</i> diurétique + β -bloquant Différents groupes d'âge et de PAD	Le traitement IEC + inhibiteur calcique à la place du traitement diurétique + β -bloquant peut être coût-efficace chez certains groupes de patients à haut risque cardio-vasculaire
Andersson, 1998 (124)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; unité de mercure (mmHg) gagnée et objectif tensionnel atteint	Combinaison fixe de felodipine et metoprolol <i>versus</i> monothérapie par enalapril 120 patients	La combinaison felodipine-metoprolol est coût-efficace par rapport à la monothérapie

Le traitement associant β -bloquant et diurétique a été considéré comme coût-efficace chez les personnes âgées lorsqu'il était comparé à un placebo (119,123) (*tableaux 39 et 40*). Dans l'étude de Johannesson (123), le traitement associant IEC et inhibiteur calcique a été considéré comme coût-efficace, comparé à un placebo, bien que les ratios coût-efficacité aient été plus élevés (de 4 000 à 3 310 000 SEK par année de vie gagnée). En revanche, le coût différentiel* du traitement « IEC + inhibiteur calcique » par rapport au traitement « β -bloquant + diurétique » a été trouvé très élevé et a pu atteindre 6 238 000 SEK par année de vie gagnée. Les auteurs ont conclu qu'il était approprié de prescrire des diurétiques et des β -bloquants en première intention et que les IEC et les inhibiteurs calciques ne devaient être prescrits que si les premiers étaient contre-indiqués.

Si les IEC et inhibiteurs calciques atteignent les taux de réduction du risque espérés pour les maladies cardio-vasculaires, il peuvent, d'un point de vue coût-efficacité, être le traitement de préférence chez certains groupes de patients à haut risque cardio-vasculaire. Pour recommander les IEC et inhibiteurs calciques en traitement de première intention, il doit être démontré, au

cours d'essais cliniques randomisés, qu'ils apportent une réduction du risque plus importante que celle des diurétiques et β -bloquants pour compenser leurs coûts plus élevés (*tableau 40*).

Une étude suédoise (124), publiée en 1998, a comparé une bithérapie (combinaison fixe de felodipine (inhibiteur calcique) et metoprolol (β -bloquant)) à une monothérapie par enalapril (IEC). Les ratios moyens du groupe « felodipine + metoprolol » étaient beaucoup plus faibles que ceux du groupe « enalapril ». De plus, les résultats de l'analyse différentielle* étaient assez faibles. Par conséquent, les auteurs ont conclu que la bithérapie évaluée était coût-efficace par rapport à la monothérapie (*tableau 41*).

XI.2. Changement et arrêt du traitement

Les principales caractéristiques des études concernant les changements et arrêts de traitement sont présentées dans les *tableaux 27 et 28*.

XI.2.1. Le changement de traitement

Le fait de changer de médicament en cours de traitement (désigné sous le terme de *switching* en anglais) peut revêtir deux aspects différents qui n'ont pas du tout le même impact sur les coûts. La première notion que nous qualifierons de « changement pour raisons médicales » est relative à un changement de prescription en cas de réactions adverses au traitement ou de mauvaise tolérance à celui-ci. Ces réactions peuvent également être la source d'une mauvaise observance du traitement (traitement discontinu), coûteuse elle aussi. La deuxième notion, désignée par la suite sous le terme de « changement pour raisons économiques », consiste en revanche à changer volontairement la prescription pour un produit moins cher, tout en veillant à conserver une efficacité équivalente.

— *Le « changement pour raisons médicales »*

Une étude anglaise (128) estime qu'une personne qui change de traitement pour des raisons médicales engendre 20 % de dépenses supplémentaires par rapport à une personne qui suit son traitement régulièrement. Les auteurs estiment également que 26,9 millions de livres par an sont attribuables au fait de changer de traitement et au traitement discontinu pour cause d'effets secondaires au traitement (*tableau 42*).

Tableau 27. Synthèse des résultats pour le changement de traitement.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Échantillon	Principale conclusion des auteurs
Hughes, 1998 (128)	Comparaison de coûts ; étude de cohortes	Surcoût lié au traitement discontinu et au changement pour raisons médicales 7 741 patients	Surcoût de 26,9 millions de livres par an pour le NHS attribuables au changement et au traitement discontinu
Gill, 1996 (125)	Minimisation de coûts ; essai ouvert, randomisé	Passage du captopril au lisinopril <i>versus</i> maintien du captopril 56 patients	À efficacité équivalente, le passage au lisinopril permet une économie conséquente
Simons, 1995 (126)	Minimisation de coûts ; étude de cohortes	Passage du Procardia XL [®] à l'Adalat [®] CC <i>versus</i> maintien du Procardia XL [®] 6 253 patients	Les coûts annuels évités sont conséquents
Lindgren-Furmaga, 1991 (127)	Minimisation de coûts ; essai randomisé	Passage de l'enalapril au lisinopril <i>versus</i> maintien de l'enalapril 47 patients	Les coûts évités sont intéressants mais il faut un délai plus ou moins long avant d'amortir les coûts de traitement par les coûts évités

— *Le « changement pour raisons économiques »*

En revanche, un changement de traitement volontaire peut permettre de réduire les coûts. En effet, des auteurs américains ont évalué le coût évité par le passage du captopril au lisinopril (125). À efficacité équivalente, la dose journalière est cinq fois plus élevée pour le captopril que pour le lisinopril. Les coûts évités sur la période de conversion (5 ans) sont estimés à 287 230 US\$ pour le centre servant de base à l'étude et à 4 799 280 US\$ pour la région du sud de la Californie. Il s'agit donc d'une économie conséquente (*tableau 43*).

Une autre étude américaine (126) a évalué dans le même esprit les économies pouvant être réalisées du point de vue du programme Medicaid de Pennsylvanie grâce au passage du Procardia XL[®] à l'Adalat[®] CC, deux produits issus de la même molécule, la nifedipine (*tableau 44*). Les doses sont les mêmes et l'efficacité semble identique pour les deux produits, la différence se situe dans les prix, à savoir que le Procardia XL[®] est plus cher que l'Adalat[®] CC. Les coûts annuels évités par cette stratégie seraient de l'ordre de 2 573 277 US\$ pour l'État de Pennsylvanie.

Une dernière étude, elle aussi américaine (127), a fait une évaluation un peu différente puisqu'elle s'est intéressée, outre les coûts évités, au temps nécessaire pour que le coût de prise en charge des patients soit amorti par les coûts évités en passant de l'enalapril au lisinopril. Cette période va de 7 mois pour un dosage journalier de 20 mg à 17 mois pour un dosage de 10 mg (*tableau 45*).

XI.2.2. Arrêt du traitement

De même que précédemment, l'arrêt du traitement peut avoir une double facette. Le côté négatif résulte d'une mauvaise observance du traitement de la part des patients. Le côté positif, *a priori*, consiste à tenter d'arrêter le traitement chez des personnes dont l'hypertension est contrôlée.

— Arrêt du traitement par mauvaise observance

Comme on peut s'en douter *a priori*, les personnes qui interrompent leur traitement antihypertenseur engendrent des dépenses médicales plus élevées que les personnes qui le suivent régulièrement parce qu'elles sont plus sujettes aux rechutes, aux hospitalisations, etc. Dans une étude américaine (129), le coût des personnes qui terminent leur traitement est inférieur de 873 US\$ par patient, la première année en moyenne, à celui des personnes qui interrompent leur traitement (*tableau 46*).

— Arrêt du traitement chez des patients hypertendus contrôlés

La seule étude dont nous disposons sur ce sujet associe la surveillance des patients hypertendus par la mesure de la pression artérielle en ambulatoire (MAPA) à l'arrêt du traitement (130). Les résultats ne sont pas favorables à la mise en place de cette stratégie. En effet, les coûts évités grâce à l'arrêt du traitement sur 10 ans ne suffisent pas à couvrir le surcoût généré par la MAPA (*tableau 47*).

Tableau 28. Synthèse des résultats pour l'arrêt du traitement.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Échantillon	Principale conclusion des auteurs
McCombs, 1994 (129)	Comparaison de coûts ; étude de cohortes	Patients allant au bout de leur thérapie <i>versus</i> patients interrompant leur thérapie 6 419 patients	Les auteurs concluent qu'une continuité du traitement permet de réduire les coûts médicaux
Prasad, 1997 (130)	Comparaison de coûts ; essai comparatif	Coûts évités par l'arrêt du traitement avec surveillance par la MAPA 25 patients	L'arrêt du traitement sur la base d'une surveillance par la MAPA n'est pas à même de générer des économies

XI.3. Stratégies non pharmacologiques

L'analyse économique de programmes de traitement non pharmacologique (éducation, diététique ...) semble sujette à controverses. En effet, les conclusions sont difficiles à comparer selon qu'elles sont de type coût-efficacité* ou coût-bénéfice*.

Une étude de Johannesson (131) apporte des résultats plutôt favorables à la mise en place d'un programme de traitement non pharmacologique par rapport à un traitement pharmaceutique. Plusieurs estimations ont été réalisées en fonction des changements de facteurs de risque et de la baisse de la morbidité cardio-vasculaire et les résultats (en termes de ratios différentiels*) vont de 4 000 SEK à 163 000 SEK par année de vie gagnée (*tableau 48*).

La deuxième étude (132) compare un traitement diététique à un traitement pharmaceutique (*tableau 49*). Les ratios coût-efficacité moyens sont très élevés dans les deux groupes et vont jusqu'à 4 022 000 SEK par année de vie gagnée avec le programme diététique et jusqu'à 1 022 000 SEK par année de vie gagnée avec le programme pharmacologique. Il faut noter cependant que ces résultats sont exprimés en termes de ratios moyens* et que si l'on regarde les

résultats de l'analyse différentielle*, on s'aperçoit alors que les ratios sont du même ordre que ceux de l'étude précédente, bien que les auteurs ne donnent pas de conclusions définitives sur ces résultats du fait d'un manque de données cliniques concernant les effets. Il est également important de signaler que les populations de ces deux études sont totalement différentes, par conséquent, les résultats sont difficilement comparables.

L'évaluation coût-bénéfice de ces mêmes programmes réalisée en parallèle présente des résultats plutôt négatifs puisqu'au final, les coûts sont supérieurs aux bénéfiques.

L'autre étude coût-bénéfice compare un traitement non pharmacologique avec conseils diététiques, relaxation, activité physique, etc., à un traitement médicamenteux conventionnel (133). Les coûts du programme non pharmacologique sont beaucoup plus élevés que ceux du programme pharmacologique, et au final les coûts du premier programme sont supérieurs aux bénéfiques observés (*tableau 50*).

Tableau 29. Synthèse des résultats pour les stratégies non pharmacologiques.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Échantillon	Principale conclusion des auteurs
Johannesson, 1995 (131)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) ; essai clinique randomisé	Programme d'intervention multifactoriel <i>versus</i> traitement pharmaceutique conventionnel 508 patients	Les auteurs concluent que le programme multifactoriel est coût-efficace
Johannesson, 1992 (132)	Coût-efficacité (année de vie gagnée) et coût-bénéfice (propension à payer) ; essai clinique randomisé	Traitement diététique <i>versus</i> traitement pharmaceutique (atenolol) 61 patients	Aucun des 2 traitements (<i>versus</i> pas de traitement) n'est coût-efficace ; conclusion renforcée par l'étude coût-bénéfice
Johannesson, 1991 (133)	Coût-bénéfice (propension à payer) ; essai clinique multicentrique	Traitement non pharmacologique <i>versus</i> traitement pharmacologique 400 patients	Le traitement non pharmacologique ne semble pas préférable au traitement pharmacologique sur la période étudiée

XI.4. Traitement sur le lieu de travail

Une étude canadienne a évalué le coût et l'efficacité du traitement de l'hypertension sur le lieu de travail (LT) par rapport à la pratique privée habituelle (PH) (134). Les auteurs ont conclu que le fait de traiter les personnes hypertendues sur leur lieu de travail était hautement coût-efficace par rapport à la pratique courante (*tableau 51*). En effet, dans le groupe LT, on obtient un coût par millimètre de mercure gagné de 38,50 dollars canadiens tandis qu'il est de 66,82 dollars dans l'autre groupe, lorsque l'on tient compte du traitement et du dépistage.

Il faut noter que cette étude est très ancienne (les données portent sur l'année 1977) mais les résultats sont intéressants. L'analyse a été faite en termes de comparaison de ratios moyens* et de ratio différentiel*. Le groupe LT reçoit des visites d'infirmières et pas le groupe PH. La mesure du niveau de pression artérielle se fait de la même façon dans les deux groupes par un technicien qui ne connaît pas le groupe d'affectation des patients. En revanche, on remarque des hospitalisations uniquement dans le groupe PH. Ainsi, les coûts sont sensiblement identiques dans les deux groupes (242,86 can\$ pour LT et 211,34 can\$ pour PH) mais le groupe LT présente une efficacité deux fois plus importante que le groupe PH, ce qui rend la première stratégie plus coût-efficace que la seconde, avec un ratio coût-efficacité différentiel* très faible.

Tableau 30. Principales caractéristiques de l'étude.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Échantillon	Principale conclusion des auteurs
Logan, 1981 (134)	Coût-efficacité (millimètre de mercure gagné) ; essai contrôlé randomisé	Traitement sur le lieu de travail <i>versus</i> traitement en pratique privée habituelle 457 patients	Le fait de traiter les patients directement sur leur lieu de travail est hautement coût-efficace par rapport au traitement en pratique courante

XI.5. Stratégies de mesure de la pression artérielle

XI.5.1. La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)

La mesure ambulatoire de la pression artérielle est souvent mentionnée comme une alternative permettant de mieux identifier les personnes souffrant d'hypertension et de ne pas traiter les personnes victimes de « l'effet blouse blanche ». Cependant, les deux études économiques portant sur ce sujet présentent des résultats contradictoires.

Une étude belge (27) a montré que les coûts (médicaments, consultations...) pouvant être évités par la MAPA, du point de vue de l'assurance maladie, par rapport à une mesure conventionnelle étaient couverts par les charges liées au monitoring ambulatoire (*tableau 52*).

Tableau 31. Synthèse des résultats pour la MAPA.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Échantillon	Principale conclusion des auteurs
Staessen, 1997 (27)	Comparaison de coûts ; essai randomisé multicentrique	MAPA <i>versus</i> mesure conventionnelle ; 419 patients	La MAPA peut permettre d'alléger le traitement médicamenteux mais le monitoring ne semble pas réduire les coûts du traitement
Pierdomenico, 1995 (135)	Comparaison de coûts ; modélisation sur 6 ans	Traitement médicamenteux de tous les patients hypertendus <i>versus</i> monitoring ambulatoire de tous les patients puis traitement médicamenteux pour les seules personnes ayant une HTA durable 255 patients	L'utilisation de la MAPA peut accroître le caractère coût-efficace du traitement de l'HTA et réduire les coûts médicaux en limitant le traitement aux patients qui souffrent d'HTA durable

Une autre étude menée en Italie dans un centre de lutte contre l'hypertension (135) a présenté, elle, des résultats plutôt positifs (*tableau 53*). Cette étude a comparé deux stratégies. La première consiste à traiter tous les patients diagnostiqués hypertendus et la seconde est basée sur un monitoring ambulatoire de tous les patients, suivi d'un traitement pour les seules personnes ayant une hypertension durable. Sur une évaluation portant sur six ans, la mesure ambulatoire

permettrait de réaliser une économie globale de 110 819 US\$ pour le centre où l'étude a été réalisée (255 patients).

XI.5.2. L'automesure à domicile

Un autre type de mesure de la pression artérielle peut également être utilisé, il s'agit de l'automesure à domicile. La seule étude retenue dans ce domaine (136) présente des résultats qui sont légèrement en faveur de ce type de mesure (*tableau 54*). En effet, le coût moyen par patient sur une année pour le traitement de l'hypertension est de 88,28 US\$ dans le groupe des patients traités à domicile contre 125,37 US\$ dans le groupe des patients traités au cabinet du médecin. Si l'on intègre le coût de l'installation du monitoring (non prise en compte précédemment), l'écart se réduit et le coût passe à 116,59 US\$ dans le groupe des patients traités à domicile, soit seulement 6 % de moins que celui des personnes traitées au cabinet du médecin.

Tableau 32. Principales caractéristiques de l'étude sur l'automesure à domicile.

Auteur / Année / Référence	Type d'étude	Stratégies évaluées / Échantillon	Principale conclusion des auteurs
Soghikian, 1992 (136)	Comparaison de coûts ; essai contrôlé randomisé	Automesure à domicile <i>versus</i> mesure conventionnelle au cabinet du médecin 467 patients	En tenant compte du coût de l'installation du monitoring, le coût moyen par patient du groupe expérimental n'est inférieur que de 6 % à celui du groupe témoin

XII. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Le traitement antihypertenseur semble coût-efficace, au sens où le coût par année de vie gagnée n'est pas très élevé, que le traitement soit évalué par rapport à un placebo ou par rapport à l'absence de traitement (*tableaux 34, 35, 36, 37, 39, 40*). Ce résultat doit toutefois être nuancé car le ratio coût-efficacité est très variable en fonction des caractéristiques de la population prise en charge : il est d'autant plus faible que la personne traitée est un homme, qu'il est plus âgé et que sa pression artérielle est plus élevée (*tableaux 36, 40*).

Dans les études comparatives entre monothérapies (*tableaux 34, 36, 37, 38*), les β -bloquants sont les traitements les plus fréquemment évalués, et présentent le plus souvent un ratio coût-efficacité moyen* plus faible que les autres. La portée de ce résultat doit cependant être relativisée car les ratios coût-efficacité moyens ne suffisent pas en général pour apporter une aide à la décision.

Dans la seule étude comparative entre bithérapies (*tableau 40*), le traitement par diurétiques + β -bloquants présente des ratios moyens* de coût par année de vie gagnée plus faibles que le traitement par IEC + inhibiteurs calciques. On peut toutefois remarquer que chacune des deux bithérapies est peu coût-efficace par rapport à l'absence de traitement, si elle s'applique à des femmes de moins de 45 ans et de PAD inférieure à 105 mmHg : le ratio coût-efficacité varie entre 931 000 et 3 310 000 SEK, soit entre 97 000 et 345 000 US\$. L'analyse incrémentale*, qui compare le coût et l'efficacité du second traitement par rapport au premier, montre que le traitement par IEC + inhibiteurs calciques peut être considéré comme coût-efficace chez certains groupes de patients à risque cardio-vasculaire suffisamment élevé.

Le changement de traitement antihypertenseur a été étudié économiquement sous deux aspects. Le fait de changer de traitement pour raisons médicales (effets secondaires au traitement, mauvaise tolérance) a été évalué par une seule étude (*tableau 42*). Le changement s'est traduit

par une augmentation des coûts, qui résulte de l'utilisation d'un produit plus cher que le précédent. Mais le traitement peut également être modifié pour des raisons économiques, lorsqu'un médicament est remplacé par un autre moins cher et de même efficacité. Trois études américaines ont montré l'importance des coûts ainsi évités (*tableaux 43, 44, 45*).

Un arrêt du traitement médicamenteux de la part du patient pour cause de mauvaise observance a été analysé dans une étude américaine (*tableau 46*), qui montre une augmentation du coût global due à un accroissement de la consommation ultérieure de soins de santé (hospitalisations, consultations...). En ce qui concerne l'arrêt surveillé du traitement chez des patients hypertendus contrôlés, la seule étude dont on dispose évalue un programme qui s'appuie sur la MAPA comme moyen de surveillance (*tableau 47*). Ses conclusions sont négatives, les coûts générés étant supérieurs aux coûts évités. Il s'agit cependant de résultats isolés qui ne permettent pas d'apporter de conclusion définitive concernant l'intérêt de l'arrêt du traitement chez les patients hypertendus contrôlés.

La mise en place de programmes d'intervention non pharmacologique a été comparée au traitement pharmaceutique conventionnel dans trois études, toutes réalisées en Suède (*tableaux 48, 49, 50*). Les résultats obtenus dépendent de la méthode utilisée : les analyses coût-efficacité (différentielles) sont plutôt favorables au programme non pharmacologique tandis que les analyses coût-bénéfice donnent plutôt l'avantage au traitement conventionnel. Sans parler des problèmes méthodologiques posés par les évaluations coût-bénéfice, il faut se garder de généraliser les résultats obtenus, car ils sont étroitement liés à la définition du programme d'intervention mis en place.

Dans le cadre de stratégies alternatives de prise en charge de l'hypertension, une étude réalisée au Canada a évalué le traitement sur le lieu de travail par rapport au traitement en pratique privée habituelle (*tableau 51*). Les résultats de l'analyse incrémentale sont favorables au traitement sur le lieu de travail, l'efficacité étant mesurée par un critère intermédiaire, la réduction de la PAS. Il faut cependant noter que cette étude est ancienne (1981), et très spécifique au contexte institutionnel du Canada.

Le monitoring ambulatoire des patients hypertendus a été comparé à la prise en charge conventionnelle dans deux études, qui aboutissent à des conclusions en partie convergentes (*tableaux 52, 53*). Dans les deux cas, le monitoring ambulatoire induit une diminution des coûts médicaux en évitant de soigner inutilement les personnes souffrant d'hypertension passagère (effet blouse blanche). Cependant, le coût global du monitoring ambulatoire est plus élevé que celui de la prise en charge conventionnelle dans l'étude belge, moins élevé dans l'étude italienne. La diversité des conclusions démontre l'importance de la définition des prises en charge et l'impossibilité de généraliser les résultats d'un contexte à un autre.

La comparaison de l'automesure à domicile à la mesure conventionnelle au cabinet du médecin a été réalisée dans une étude américaine (*tableau 54*). Le coût global est un peu inférieur dans le premier cas, ce qui donne un léger avantage à l'automesure à domicile dans la situation étudiée.

XIII. DISCUSSION DES DONNEES ECONOMIQUES

L'observation selon laquelle il serait préférable de s'intéresser au risque cardio-vasculaire en liaison avec *l'ensemble* des facteurs de risque global plutôt qu'au seul facteur de risque HTA vaut bien entendu non seulement pour l'analyse clinique, mais également pour l'analyse économique.

XIII.1. Validité interne des études sélectionnées

Les études retenues satisfont les critères d'inclusion de la grille de sélection. Cependant, quelques remarques s'imposent. Les études les plus rigoureuses sont probablement celles qui ont été menées par Johannesson en Suède. À l'inverse, de nombreuses études présentent certaines faiblesses, qui ne sont cependant pas considérées comme des critères d'exclusion. En premier lieu, même si l'on sait que les populations retenues sont hypertendues, leurs caractéristiques ne sont pas toujours détaillées (niveau de pression artérielle, âge, etc.). Johannesson (140) a montré l'importance, d'un point de vue économique, du seuil de pression artérielle initial retenu pour une prise en charge médicamenteuse en Suède. Ainsi le fait de prendre un niveau initial de PAD de 100 mmHg au lieu de 105 peut entraîner une dépense annuelle supplémentaire de 80 millions de livres sterling. Si le niveau de départ est de 95 mmHg au lieu de 100, la dépense peut s'accroître de 110 millions de livres supplémentaires.

En second lieu, l'horizon temporel peut ne pas être précisé. Dans certains cas, il porte sur plusieurs années sans que les coûts soient actualisés.

En troisième lieu, certaines études reposent sur un essai clinique qui n'est pas reproduit dans l'article. Il faut alors se reporter à d'autres références pour en connaître les caractéristiques.

Enfin, on note que 9 études sur les 21 ne comportent pas d'analyse de sensibilité.

En ce qui concerne les méthodes d'évaluation, on notera que l'année de vie sauvée est un bon indicateur d'efficacité et qu'il est utilisé dans toutes les analyses coût-efficacité que nous avons retenues, à l'exception de deux d'entre elles (124,134) qui retiennent comme critères d'efficacité le millimètre de mercure gagné et l'objectif tensionnel atteint. Cependant, on peut regretter que la qualité de vie des patients ne soit pas plus souvent prise en compte. En effet, le traitement de l'hypertension étant le plus souvent maintenu à vie, il serait bon de prendre en compte ce facteur dans les analyses.

L'évaluation économique des programmes de mise en place de la MAPA est principalement basée sur des analyses de comparaison de coûts. Or il serait certainement plus intéressant d'avoir des résultats qui intègrent l'efficacité du programme, sachant que celui-ci permet de ne pas traiter des patients qui souffrent d'hypertension passagère (« effet blouse blanche »), il s'agirait par conséquent d'analyses coût-efficacité* ou coût-utilité*.

Les analyses coût-bénéfice*, basées sur la notion de propension à payer*, apportent, on l'a vu, des résultats plutôt négatifs sur l'intérêt des traitements non pharmacologiques. Mais ces résultats sont à manier avec précaution du fait des difficultés de mesure de la propension à payer. Ce mode d'évaluation est en cours d'expérimentation et des progrès sont attendus concernant la rigueur et la pertinence des outils utilisés.

XIII.2. Transposabilité des études au contexte français

La question de la transposition des données scientifiques d'un contexte à un autre se pose non seulement pour les données économiques (4,141), mais également pour les données cliniques. En conséquence, lorsqu'on travaille dans le cadre d'un système de santé donné, une question majeure est de savoir dans quelle mesure les résultats de la littérature scientifique internationale sont utilisables, et de quelle façon.

Par exemple, les rares études comparatives entre le risque cardio-vasculaire observé à Framingham et le même risque pour une population française ont montré que le risque absolu est divisé par deux en France, tandis que le risque relatif est conservé (34,142).

Sur le plan clinique, cela pose la question de préconiser les mêmes seuils d'intervention dans différents pays (*ie.* 140 mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD). Si, en effet, le risque absolu est deux fois plus faible en France, il peut être justifié d'adopter des seuils d'intervention plus élevés.

Il faut rappeler que le risque cardio-vasculaire est une fonction continue des niveaux des facteurs de risque, et que le choix d'un seuil est entaché d'arbitraire. C'est dans une situation de ce type que l'évaluation économique prend tout son sens. En effet, traiter toute la population à faible risque coûterait très cher pour un faible gain d'efficacité. Cela conduirait à un ratio coût-efficacité très élevé, qui peut être considéré comme socialement inacceptable.

En ce qui concerne l'analyse des coûts, c'est une partie de l'évaluation économique qui pose bien entendu elle aussi la question de la transposabilité de ses résultats. De façon schématique, la question de la transposabilité des coûts d'un contexte à un autre se décompose en deux sous-questions qui peuvent être considérées comme indépendantes : celle de la transposabilité des quantités physiques (les prises en charge sont-elles identiques : doses de médicaments, nombres d'examen et de consultations... ?) et celle de la transposabilité des coûts unitaires (*ie.* la même dose de médicament présente-t-elle le même coût ?). Les rares études réalisées dans ce domaine ont montré que les réponses à ces deux questions étaient généralement négatives, et que l'utilisation des résultats d'une étude sur les coûts dans un contexte différent nécessitait un travail de transposition, à supposer qu'il soit possible de le réaliser (141).

XIV. PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Une remarque fondamentale concerne l'absence de travaux français dans la sélection des évaluations économiques. Or, les problèmes de transposition des résultats des évaluations économiques, liés aux données cliniques et aux données économiques, sont majeurs et souvent ignorés. Compte tenu de l'enjeu de santé publique représenté par l'HTA en France rappelé au paragraphe I.2, on ne peut que souhaiter le développement de travaux français. Certains travaux publiés récemment (16,17) apportent des informations importantes sur les coûts du suivi des hypertendus, mais ils ne font pas partie de la sélection des évaluations économiques. En effet, ils n'ont pas pour but de comparer différentes prises en charge et n'ont pas, de ce fait, de portée directe en terme d'aide à la décision.

De même, on note l'absence d'évaluations intégrant la qualité de vie, or il paraît difficile de négliger cet aspect dans des traitements au long cours tels que celui de l'hypertension.

Une démarche d'évaluation économique cohérente pourrait s'appuyer sur l'arbre de décision général présenté dans *la figure 1*. Il faudrait commencer par identifier les nœuds décisionnels, puis associer à chacun d'eux les différentes prises en charge envisageables. *A priori*, chacun de ces nœuds de décision peut faire l'objet d'une évaluation économique, sachant que plus on se situe en amont de l'arbre, plus la quantité d'information nécessaire est importante. Il conviendrait donc d'identifier pour chaque nœud de décision les données scientifiques disponibles, cliniques et économiques.

Bien entendu, compte tenu de l'ampleur de la question économique posée, des priorités dans le choix des évaluations économiques à réaliser sont à définir. On pourrait par exemple s'intéresser au choix thérapeutique de première intention de l'hypertension non compliquée, avec pour objectif de comparer différents seuils d'intervention (pour la PAS et la PAD) selon le risque. Il serait alors possible d'évaluer les enjeux cliniques et économiques de changements de seuils pour la population française, afin d'éclairer les décisions de prise en charge de l'HTA par la collectivité.

Il serait également très intéressant de mettre en place des études permettant d'analyser le comportement des patients, en particulier, les conditions d'observance du traitement, qui est un critère primordial sur un plan économique.

ANNEXE 1. LES LIMITES DE L'APPROCHE FACTUELLE

Les essais randomisés ont montré que le traitement de l'HTA réduit le risque d'AVC et d'accidents coronariens, mortels ou non. Mais cette réduction reste très modeste en chiffres absolus : de moins de 5 événements prévenus pour 1 000 années-patients dans les populations à faible risque à 17 événements prévenus par milliers d'années-patients dans les populations à très haut risque (3).

À ce jour, il n'y a pas de preuve que les principaux bénéfices du traitement de l'HTA soient dus à un effet spécifique d'un médicament plutôt qu'à l'abaissement de la pression artérielle en soi. Aucun essai randomisé actuellement terminé n'a montré de résultats clairement différents pour divers médicaments obtenant la même réduction de pression artérielle. Les diurétiques et/ou les β -bloquants représentent la stratégie qui a le plus haut niveau de preuve d'un bénéfice sur la morbi-mortalité, mais surtout pour des raisons « historiques », et nous ne disposons que de très peu d'études comparatives. Toutes les classes thérapeutiques utilisées ont des avantages et des désavantages spécifiques dans des groupes de patients particuliers. Une méta-analyse récente (67) a cependant montré que le traitement diurétique avait chez des patients hypertendus âgés de plus de 60 ans de meilleurs résultats que le traitement par β -bloquants pour tous les paramètres retenus.

Par ailleurs, l'HTA est une maladie chronique, évoluant sur des décennies, alors que les essais thérapeutiques sont limités.

- La durée moyenne de traitement dans les essais excède rarement 5 ans. Il est possible qu'un traitement prolongé, comme c'est habituel chez les patients hypertendus, réduise davantage le risque relatif. De nombreuses études manquent de puissance statistique suffisante pour détecter de modestes différences dans les résultats importants tels que l'AVC ou l'infarctus du myocarde dans ces essais de moins de 5 ans. À plus long terme, il pourrait s'agir de réductions encore plus importantes ;
- Les groupes des essais sont considérablement croisés : des patients du groupe sous traitement actif arrêtent le traitement, des patients du groupe contrôle commencent un traitement actif. De tels croisements réduisent la différence diastolique moyenne entre les groupes de 1 à 2 mmHg auquel cas le plein effet du traitement sur la prévention de l'AVC ou des maladies coronariennes serait notablement plus important que l'effet observé (biais de retrait) ;
- Des patients à faible risque sont recrutés dans de nombreux essais. Les effets absolus du traitement chez les patients à risque plus élevé vus en pratique clinique courante pourraient être plus importants que ceux observés dans les essais (*tableau 33*).

Tableau 33. Effets relatifs et absolus du traitement (*source : OMS*) (3).

L'effet relatif du traitement reflète la différence d'incidence des maladies entre les groupes de l'essai. Ainsi, dans l'essai SHEP, l'incidence des coronaropathies majeures durant les 4 ans et demi a été de 4,4 % dans le groupe intervention, alors qu'elle a été de 5,9 % dans le groupe placebo. Cela représente un effet relatif de 0,74, ou une réduction du risque relatif de 27 %.

L'effet absolu est généralement d'un plus grand intérêt pour le médecin et le patient. Dans SHEP, la réduction absolue du risque coronarien a été de 1,4 % pour les 4 ans et demi. Ce qui signifie que 14 accidents ont été évités pour 1 000 patients traités, soit 1 accident pour 71 patients traités.

L'estimation de l'effet relatif du traitement à partir des essais randomisés peut aider à évaluer le risque relatif de populations non étudiées. Cependant, l'estimation de l'effet absolu dans les essais est difficile à extrapoler du fait des critères d'inclusion et d'exclusion : les patients de l'essai ont fréquemment un plus faible niveau de risque moyen que ceux vus en pratique clinique habituelle.

Pour estimer au mieux l'effet absolu du traitement pour un patient en particulier, la réduction du risque relatif dans les essais sera le meilleur facteur prédictif.

ANNEXE 2. ESTIMATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

La stratégie de prise en charge du patient hypertendu fait largement appel à une estimation du risque cardio-vasculaire. Le groupe de travail a limité cette évaluation à la présence ou non de facteurs de risque ou au diagnostic de lésions d'organes-cibles ou maladies associées (*tableau 7*), en s'appuyant sur les récentes données de l'OMS (3). Nous manquons encore d'outils objectifs validés permettant de calculer le risque cardio-vasculaire. Les données de Framingham ont été mises en équations, différentes selon les territoires concernés, coronarien ou cérébro-vasculaire. Le modèle modifié Framingham-Anderson de calcul du risque coronarien (1991) a été adapté aux conditions françaises en 1994 par Laurier et al. (34) selon les données de l'étude PCV-METRA. Le groupe de travail a jugé prématuré de recommander l'utilisation de ce calcul comme outil décisionnel.

Il existe en effet de nombreuses limites à l'utilisation de ce calcul du risque cardio-vasculaire.

- L'utilisation des résultats d'études de groupes pour la prédiction d'un risque individuel doit se faire avec précaution. Il ne s'agit que d'un risque moyen pour un groupe de sujets présentant les mêmes caractéristiques que l'individu concerné, assorti d'un écart-type assez large ;
- Les équations de Framingham ont été calculées dans une population bien précise d'origine anglo-américaine dont les caractéristiques ne sont pas directement extrapolables, et ont varié au fil du temps ;
- Les variables prises en compte dans les équations sont en nombre limité, de définition imprécise, donc le calcul est très imparfait. L'âge y joue un rôle déterminant : une approche basée sur la notion d'un seuil unique aurait pour principale conséquence d'augmenter l'indication du traitement antihypertenseur chez les sujets âgés, et de le réduire chez les sujets jeunes ;
- Le calcul ignore de nombreux facteurs (antécédents familiaux, zones géographiques, type d'obésité, etc.), en intègre d'autres de façon purement qualitative (tabagisme, HVG, diabète, etc.), sur la base de définitions peu explicites ;
- Enfin, la notion de seuils d'intervention ne relève pas seulement d'un choix technique de décision médicale, mais aussi de la définition de priorités entre différents objectifs sanitaires, et donc de la politique de santé.

Le groupe de travail a donc préconisé la réalisation d'études complémentaires pour évaluer l'intérêt du calcul du risque cardio-vasculaire absolu dans la prise en charge du patient hypertendu.

ANNEXE 3. PRESENTATION DETAILLEE DES ETUDES ECONOMIQUES RETENUES

DONNEES ECONOMIQUES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

Tableau 34. États-Unis - Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. Edelson, 1990 (120).

Perspective	Société										
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité Étude de simulation Critère d'efficacité : année de vie gagnée										
Stratégies évaluées	Comparaison de 5 classes médicamenteuses <i>versus</i> placebo : diurétique (hydrochlorothiazide), β -bloquant (propranolol hydrochloride), inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril), α -bloquant (prazosin hydrochloride) et inhibiteur calcique (nifedipine).										
Caractéristiques des cohortes	Population américaine âgée de 35 à 64 ans sans diagnostic de maladie cardio-vasculaire (<i>ie.</i> sans antécédent d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque). PAD \geq 95 mmHg.										
Durée d'observation	Simulation sur 20 ans (1990-2010)										
Mode de valorisation des coûts	Prix du marché américain et données de la littérature (143-146)										
Résultats	<p>Les coûts par année de vie gagnée en fonction du produit sont les suivants (en US\$):</p> <table border="0"> <tr> <td>Propranolol hydrochloride</td> <td>10 900</td> </tr> <tr> <td>Hydrochlorothiazide</td> <td>16 400</td> </tr> <tr> <td>Nifedipine</td> <td>31 600</td> </tr> <tr> <td>Prazosin hydrochloride</td> <td>61 900</td> </tr> <tr> <td>Captopril</td> <td>72 100</td> </tr> </table> <p>Le propranolol est l'agent qui sauve le plus grand nombre d'années de vie et l'hydrochlorothiazide le moins. De plus, le propranolol est aussi celui qui a le ratio coût-efficacité moyen* le plus bas. Par conséquent, il domine les autres produits en terme de coût-efficacité, au sens de la domination généralisée.</p> <p>L'analyse est peu sensible aux modifications des doses de produits mais elle est sensible aux variations de la pression artérielle.</p>	Propranolol hydrochloride	10 900	Hydrochlorothiazide	16 400	Nifedipine	31 600	Prazosin hydrochloride	61 900	Captopril	72 100
Propranolol hydrochloride	10 900										
Hydrochlorothiazide	16 400										
Nifedipine	31 600										
Prazosin hydrochloride	61 900										
Captopril	72 100										
Méthodologie	<p>Simulation sur 20 ans à l'aide du <i>Coronary Heart Disease Model</i> (147)</p> <p>Les produits choisis sont soit les moins chers, soit les plus représentatifs de leur catégorie. Les données cliniques (dosage, effets) sont issues d'une méta-analyse de 153 rapports.</p> <p>Ratio coût-efficacité : coûts nets (coûts traitement – coûts évités par réduction de la morbidité cardio-vasculaire) / nombre d'années de vie gagnées.</p> <p>Les coûts sont calculés d'après la composante médicale du <i>consumer price index</i>. Les prix sont calculés en dollars américains (US\$) de 1987.</p> <p>Actualisation* des coûts et des années de vie : 5 % / an.</p> <p>Analyse de sensibilité.</p>										
Remarques	<p>Quelques résultats en termes de coût / QALY* sont donnés en analyse de sensibilité mais basés sur beaucoup d'hypothèses et sans méthodologie explicite.</p> <p>Les auteurs reconnaissent l'existence possible de biais du fait des caractéristiques de certaines études.</p>										

Tableau 35. États-Unis - The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction. Cook, 1998 (117).

Perspective	Société
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité Étude rétrospective Critère d'efficacité : année de vie gagnée
Stratégies évaluées	Enalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) <i>versus</i> placebo
Caractéristiques des cohortes	1 917 patients hypertendus au moment de leur inclusion ; PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg
Bases cliniques	<i>Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)</i> : essai contrôlé, randomisé, en double aveugle (148)
Durée d'observation	3 ans
Mode de valorisation des coûts	Données de remboursement fédérales, études publiées (149,150)
Résultats	Le coût est de 1 820 US\$ par année de vie gagnée grâce à l'enalapril par rapport au placebo. Les résultats sont peu sensibles à une modification des taux d'actualisation*. Les auteurs concluent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion apportent d'importants bénéfices cliniques et sont coût-efficaces.
Méthodologie	L'impact du traitement par l'enalapril sur les coûts médicaux est basé sur les données de SOLVD et les données de coûts américaines. Puis projection de ces données sur la période de durée de vie du patient par un modèle de décision analytique. Actualisation des coûts : 5 % Analyse de sensibilité - Analyse statistique.
Remarques	Cette étude est une étude rétrospective basée sur un essai clinique ne prévoyant pas d'évaluation économique à l'origine.

Tableau 36. Nouvelle-Zélande - A predictive model of the health benefits and cost-effectiveness of celiprolol and atenolol in primary prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients. Milne, 1997 (121).

Perspective	Société (gouvernement, assureur, patient)
Type d'évaluation	Coût-efficacité Étude rétrospective Critère d'efficacité : année de vie gagnée
Stratégies évaluées	Atenolol et celiprolol (β -bloquants) ; chacun est évalué <i>versus</i> placebo puis celiprolol <i>versus</i> atenolol
Caractéristiques des cohortes	Personnes hypertendues entre 40 et 70 ans
Durée d'observation	5 ans (modélisation)
Mode de valorisation des coûts	Synthèse de données de la littérature
Résultats	<p>Les résultats sont nombreux et présentés en fonction de l'âge, du niveau d'hypertension, du cholestérol et du facteur « fumeur » ou non. Voir le <i>tableau</i> page suivante.</p> <p>Le coût par année de vie gagnée est plus bas pour celiprolol que pour atenolol à tous les niveaux de PAS initiaux en RCE moyens*.</p> <p>Les résultats sont sensibles aux variations du taux d'actualisation*. Le coût différentiel* est sensible au coût relatif journalier des deux produits. L'analyse est sensible aux prix quelle que soit la classe d'âge.</p> <p>Les auteurs concluent que les deux produits sont coût-efficaces (par rapport au placebo).</p>
Méthodologie	<p>Méta-analyse* de 16 études publiées (en tout 267 patients reçoivent du celiprolol et 532 patients reçoivent de l'atenolol).</p> <p>Les estimations basées sur les études réunies sont réalisées par la <i>inverse variance weighted method</i>. Tests d'homogénéité. La dose de traitement est calculée en pondérant chaque étude selon la taille de l'échantillon. Modèle épidémiologique cardio-vasculaire basé sur les données de Framingham.</p> <p>La courbe de survie est estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Actualisation des coûts et des années de vie : 5 % / an. Analyse de sensibilité. Prix exprimés en dollars néo-zélandais de 1997</p>
Remarques	<p>Les auteurs n'ont pas inclus les coûts indirects* (perte de productivité) mais pensent que leur prise en compte pourrait améliorer les ratios des deux cohortes* et réduire l'écart entre les deux thérapies.</p> <p>Les auteurs reconnaissent que le fait de supposer une observance du traitement de 100 % est irréaliste et peut biaiser les résultats.</p>

Résultats de l'étude coût-efficacité en dollars néo-zélandais (NZ\$) de 1997.

Âge à l'entrée	Coût par année de vie gagnée		Coût différentiel*
	Celiprolol	Atenolol	
Hommes non fumeurs (PAS = 160 mmHg ; TC = 6.0 mmol/L ; HDL-C = 1.10 mmol/L)			
40	105 298	134 339	10
50	44 580	58 677	- 12
60	19 640	26 746	- 33
70	10 842	15 249	- 49
Femmes fumeuses (PAS = 180 mmHg ; TC = 5.72 mmol/L ; HDL-C = 1.10 mmol/L)			
40	94 403	132 240	5
50	39 372	56 906	- 28
60	16 997	25 394	- 44
70	9 281	14 148	- 42
Hommes non fumeurs (PAS 180 mmHg ; TC = 6.78 mmol/L ; HDL-C = 1.0 mmol/L)			
40	52 400	66 853	2
50	25 047	32 859	- 20
60	12 624	17 030	- 37
70	7 891	10 913	- 48
Femmes fumeuses (PAS = 180 mmHg ; TC = 7.05 mmol/L ; HDL-C = 0.9 mmol/L)			
40	53 531	64 324	4
50	24 350	30 579	- 21
60	11 735	15 029	- 30
70	7 076	9 159	- 27
Hommes fumeurs (PAS = 180 mmHg ; TC = 5.83 mmol/L ; HDL-C = 1.0 mmol/L)			
40	32 005	43 963	- 18
50	16 192	23 049	- 45
60	8 680	12 783	- 64
70	5 707	8 657	- 27

* coût direct médical sur 5 ans du traitement par celiprolol moins coût direct médical sur 5 ans du traitement par atenolol

Abréviations : TC : *total serum cholesterol*, HDL-C : *high density lipoprotein cholesterol*

Tableau 37. Suède - The cost-effectiveness of a new antihypertensive drug, doxazosin. Lindgren, 1989 (122)

Perspective	Société
Type d'évaluation	Coût-efficacité Étude rétrospective Critère d'efficacité : année de vie gagnée
Stratégies évaluées	Deux alternatives : doxazosin (α -bloquant) et atenolol (β -bloquant), chacun <i>versus</i> pas de traitement
Caractéristiques des cohortes	Hommes et femmes suédois adultes hypertendus
Durée d'observation	Modélisation basée sur la durée de vie des patients
Mode de valorisation des coûts	Coûts directs* valorisés : médicaments, consultations, effets secondaires au traitement, transport ambulance, urgences, hospitalisations. Le coût des événements évités est basé sur les données d'études publiées. Les coûts directs sont valorisés selon les prix suédois.
Résultats	<u>Traitement par β-bloquant (atenolol) <i>versus</i> pas de traitement :</u> Pour un homme de 52 ans avec une PAS de départ de 180 mmHg, le coût est de 46 574 SEK par année de vie gagnée. Le ratio va de 18 000 SEK par année de vie gagnée pour une PAS de départ de 230 mmHg à 99 000 SEK par année de vie gagnée pour une PAS de 140 mmHg, toujours pour un homme de 52 ans. <u>Traitement par doxazosin <i>versus</i> pas de traitement :</u> Pour un homme de 52 ans avec une PAS de départ de 180 mmHg, le coût est de 31 722 SEK par année de vie gagnée. Le ratio coût-efficacité du traitement par doxazosin est 32 % moins élevé que celui du traitement par β -bloquant pour un homme de 52 ans avec une PAS de départ de 180 mmHg. Les auteurs concluent que le doxazosin est plus favorable en terme de ratio moyen qu'un β -bloquant pour tous les niveaux de PAS étudiés. Les ratios sont peu sensibles au prix du médicament, mais sont sensibles au taux d'actualisation*.
Méthodologie	Le modèle épidémiologique des événements cardio-vasculaires est basé sur les données de la <i>Framingham Heart Study</i> . Estimation des coûts indirects* évités (pertes de productivité dues à la morbidité liée aux maladies cardio-vasculaires) Coûts exprimés en couronnes suédoises (SEK) Actualisation des coûts et des années de vie : 5 % Analyse de sensibilité
Remarques	Le doxazosin n'étant pas encore commercialisé au moment de l'étude, les auteurs ont supposé son prix équivalent à celui du β -bloquant. La population étudiée et la période d'observation ne sont pas explicites.

Tableau 38. Suède - Cost-effectiveness of antihypertensive treatment : metoprolol *versus* thiazide diuretics. Johannesson, 1993 (118)

Perspective	Société
Type d'évaluation	Coût-efficacité Étude rétrospective Critère d'efficacité : année de vie gagnée
Stratégies évaluées	Metoprolol (β-bloquant) <i>versus</i> diurétiques thiazidiques
Caractéristiques des cohortes	Hommes d'âge moyen avec une hypertension légère ou modérée (PAD > 100 mmHg) sans complications ; pas d'autres précisions
Bases cliniques	<i>Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives</i> (MAPHY) : essai clinique randomisé de long terme
Durée d'observation	5 ans
Mode de valorisation des coûts	Données de la littérature (120,138,151-153), prix suédois
Résultats	<p>En ne tenant compte que des coûts directs*, le coût par année de vie gagnée grâce au metoprolol par rapport aux diurétiques est de 2 400 US\$. En tenant compte également des coûts indirects, le metoprolol est <i>cost-saving</i>.</p> <p>En parallèle, une simulation basée sur les facteurs de risque donne un coût différentiel par année de vie gagnée de 4 900 US\$ en prenant en compte les coûts directs et indirects* et de 8 300 US\$ en ne tenant compte que des coûts directs.</p> <p>En faisant varier le coût des médicaments (différence annuelle de 100 US\$ à 500 US\$) et le coût des événements cardio-vasculaires (\pm 100 %), le coût par année de vie gagnée va du <i>cost-saving</i> à 12 700 US\$ (coûts directs et indirects).</p> <p>Les résultats sont peu sensibles aux hypothèses de survie après un infarctus du myocarde, mais sont sensibles aux taux d'actualisation* (à la hausse).</p> <p>Les auteurs concluent que sur la base des résultats de l'étude MAPHY, le metoprolol est préférable aux diurétiques dans le traitement des hommes d'âge moyen avec une hypertension légère ou modérée, en terme de coût-efficacité.</p>
Méthodologie	<p>Modèle informatique (154) basé sur les données de la <i>Framingham Heart Study</i>.</p> <p>La différence de coûts est évaluée comme la différence des coûts médicaux + la différence des coûts des événements coronariens évités.</p> <p>Analyse différentielle*. Présentation des résultats avec et sans les coûts indirects de la morbidité cardio-vasculaire.</p> <p>Actualisation des coûts et des années de vie : 5 % Prix de 1991 convertis au taux de 1 US\$ = 6.6 SEK Analyse de sensibilité - Simulation avec facteurs de risque (forte HTA, cholestérolémie, fumeur).</p>
Remarques	Les auteurs font remarquer que les diurétiques thiazidiques sont les antihypertenseurs les moins chers du marché. Les résultats ne sont pas extrapolables à des populations différentes de celles qui sont incluses dans MAPHY.

Tableau 39. Suède - Cost-benefit aspects of treatment of hypertension in the elderly. Lindholm, 1995 (119)

Perspective	Société
Type d'évaluation	Coût-efficacité Étude rétrospective Critère d'efficacité : année de vie gagnée
Stratégies évaluées	Thérapie antihypertensive (un des 3 β -bloquants et un diurétique) <i>versus</i> placebo
Caractéristiques des cohortes	1 627 hommes et femmes entre 70 et 84 ans <u>Critères d'inclusion</u> : avoir à 3 occasions différentes une PAS \geq 180 mmHg et une PAD \geq 90 mmHg ou bien une PAD entre 105 et 120 mmHg quelle que soit la valeur de la PAS.
Bases cliniques	<i>Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)</i> : essai prospectif multicentrique, randomisé, en double aveugle (155).
Durée d'observation	Durée totale de l'étude : 65 mois Durée traitement : 24 mois
Mode de valorisation des coûts	Coûts standard d'après les tarifs de l'hôpital de l'essai et les prix de marché Coûts valorisés : consultations, médicaments, examens de laboratoire, trajet et temps du patient (coûts directs* et indirects*)
Résultats	Le coût est de 5 000 SEK par année de vie gagnée pour un homme et de 15 000 SEK par année de vie gagnée pour une femme. Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que le ratio est toujours inférieur à 100 000 SEK par année de vie gagnée. Les auteurs concluent que le traitement « β -bloquant + diurétique » chez les personnes âgées est coût-efficace selon les résultats de l'étude STOP.
Méthodologie	Modélisation des facteurs de risque. Le ratio est calculé comme le rapport entre le coût net (coût du traitement moins coût évité par réduction de la morbidité cardio-vasculaire) et le nombre d'années de vie gagnées grâce à la thérapie. Actualisation* des coûts et des années de vie : 5 % Prix exprimés en couronnes suédoises (SEK) de 1991 converties au taux de 1 US\$ = 6 SEK et 1 £ = 10 SEK. Analyse de sensibilité sur les facteurs de risque et le coût du traitement (différents paramètres).
Remarques	Nécessité de se référer à un autre article (155) pour avoir de plus amples informations sur les caractéristiques de l'essai. Les auteurs insistent sur la nécessité de comparer les résultats à la propension à payer* d'un pays. Ils soulignent également le fait que les résultats ne sont valables que pour des populations similaires à celles de l'étude et qu'ils sont difficilement extrapolables.

Tableau 40. Suède - The cost-effectiveness of the switch towards more expensive antihypertensive drugs. Johannesson, 1994 (123)

Perspective	Société
Type d'évaluation	Coût-efficacité Étude rétrospective Critère d'efficacité : année de vie gagnée
Stratégies évaluées	Trois comparaisons sont effectuées : traitement avec diurétiques et β -bloquants <i>versus</i> pas de traitement ; IEC et inhibiteurs calciques <i>versus</i> pas de traitement ; traitement IEC et inhibiteurs calciques <i>versus</i> diurétiques et β -bloquants (analyse différentielle)
Caractéristiques des cohortes	Différents groupes d'âge et de pression artérielle : hommes et femmes < 45 ans, 45-69 ans, et ≥ 70 ans ; PAD 90-94 mmHg, 95-99 mmHg, 100-104 mmHg et ≥ 105 mmHg.
Durée d'observation	1 an de traitement
Mode de valorisation des coûts	Coûts valorisés : médicaments, consultations (y compris les analyses), trajets et temps des patients. La valorisation est basée sur des données de la littérature (156,157) Les coûts des événements cardio-vasculaires sont aussi basés sur des études publiées (158-161)
Résultats	Voir <i>tables</i> page suivante. Le coût du traitement par diurétiques et β -bloquants varie entre 3 000 et 1 805 000 SEK par année de vie gagnée selon les groupes et le traitement est souvent <i>cost-saving</i> . Le coût différentiel* des IEC + inhibiteurs calciques est beaucoup plus élevé et va de 54 000 à 6 238 000 SEK par année de vie gagnée. Comparé à « pas de traitement », le coût de cette thérapie varie de 4 000 à 3 310 000 SEK par année de vie gagnée. L'analyse de sensibilité porte sur le ratio différentiel. Il semble insensible au coût et à la qualité de vie, ainsi qu'aux variations des autres facteurs de risque (à l'exception du taux de cholestérol dans le groupe le plus jeune). Le ratio est en revanche sensible aux variations des réductions de risque et des taux d'actualisation*. Les auteurs concluent qu'il est approprié de prescrire des diurétiques et des β -bloquants en première intention et que les IEC et les inhibiteurs calciques ne doivent être prescrits que si les premiers sont contre-indiqués. Si les IEC et inhibiteurs calciques atteignent les taux de réduction du risque espérés pour les maladies cardio-vasculaires, il peuvent, d'un point de vue coût-efficace, être le traitement de préférence chez certains groupes de patients à haut risque cardio-vasculaire.
Méthodologie	Modèle de simulation (154) basé sur les données de la <i>Framingham Heart Study</i> . Le ratio est calculé comme le rapport des coûts nets (coût du traitement moins les coûts évités par réduction de la morbidité cardio-vasculaire) et du nombre d'années de vie gagnées. Les coûts sont calculés en couronnes suédoises de 1992 converties aux taux de 1 US\$ = 6 SEK et 1 £ = 10 SEK. Actualisation des coûts et des années de vie : 5 %. Analyse de sensibilité.
Remarques	Les auteurs insistent sur le fait qu'il est nécessaire de comparer ces résultats avec la propension à payer* d'un pays.

Table 1. Coût par année de vie gagnée du traitement « diurétiques + β -bloquants » *versus* pas de traitement (actualisation de 5 %, prix de 1992, en milliers de SEK).

PAD (en mmHg)	Classes d'âge					
	< 45 ans		45-69 ans		³ 70 ans	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
90-94	681	1 805	26	122	13	8
95-99	551	1 328	-	56	3	-
100-104	438	931	-	-	-	-
≥ 105	283	422	-	-	-	-

- *cost-saving***Table 2.** Coût par année de vie gagnée du traitement « IEC + inhibiteurs calciques » *versus* pas de traitement (actualisation de 5 %, prix de 1992, en milliers de SEK).

PAD (en mmHg)	Classes d'âge					
	< 45 ans		45-69 ans		³ 70 ans	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
90-94	1 252	3 310	117	320	40	36
95-99	1 043	2 541	76	222	26	19
100-104	863	1 910	39	133	13	4
≥ 105	621	1 114	-	4	-	-

- *cost-saving***Table 3.** Coût différentiel par année de vie gagnée grâce au traitement « IEC + inhibiteurs calciques » *versus* « diurétiques + β -bloquants » (actualisation de 5 %, prix de 1992, en milliers de SEK).

PAD (en mmHg)	Classes d'âge					
	< 45 ans		45-69 ans		³ 70 ans	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
90-94	919	6 238	141	647	105	171
95-99	776	5 622	115	592	92	159
100-104	651	5 029	79	551	83	147
≥ 105	486	4 288	54	496	67	132

Tableau 41. Suède - Cost-effectiveness of felodipine-metoprolol (Logimax[®]) and enalapril in the treatment of hypertension. Andersson, 1998 (124)

Perspective	Tiers payant
Type d'évaluation	Étude coût-efficacité Étude rétrospective Critères d'efficacité : unité de mercure (mmHg) gagnée et objectif tensionnel atteint
Stratégies évaluées	Combinaison fixe par felodipine et metoprolol (Logimax [®]) <i>versus</i> monothérapie par enalapril
Caractéristiques des cohortes	120 patients avec une hypertension traitée ou non. <u>Critères d'inclusion</u> : 20-70 ans, PAD entre 95 et 115 mmHg. <u>Critères d'exclusion</u> : hypertension secondaire ; PAS > 200 mmHg ; infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, pontage coronarien ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude.
Bases cliniques	Essai clinique randomisé en double aveugle (essai suédois)
Durée d'observation	8 semaines
Mode de valorisation des coûts	Coûts valorisés : médicaments, consultations médecin. Basés sur les données de l'essai et les prix suédois.
Résultats	Voir <i>tableau</i> ci-dessous. Les ratios moyens du groupe felodipine + metoprolol sont beaucoup plus faibles que ceux du groupe enalapril. <u>Analyse différentielle* felodipine-metoprolol <i>versus</i> enalapril :</u> Le coût différentiel* par mmHg réduit est estimé à 4 SEK après 8 semaines de traitement. Le coût différentiel par objectif tensionnel atteint est estimé à 86 SEK après 8 semaines de traitement. Les auteurs concluent que la combinaison felodipine-metoprolol est, au moins dans une perspective de court terme, coût-efficace dans le traitement de l'hypertension.
Méthodologie	L'analyse est faite en termes de ratios moyens (coût/efficacité de chaque traitement <i>versus</i> placebo) et de ratio différentiel (surcoût de la bithérapie/surefficacité). Les calculs sont faits à partir des observations de l'essai (doses médicaments + nombre de consultations x prix). Les coûts sont exprimés en couronnes suédoises (SEK) de 1997, au taux de 1 US\$ = 7.90 SEK.
Remarques	Pas d'étude de sensibilité. L'essai clinique ne semble pas être un essai connu. Les auteurs reconnaissent un problème d'extrapolation des résultats.

Coût du traitement par réduction d'une unité de mercure (mmHg) et par objectif tensionnel atteint (par patient), en couronnes suédoises (SEK) de 1997.

Coût du traitement	Felodipine-metoprolol	Enalapril	Différence (%)
Par mmHg gagné			
Après 4 semaines	157	318	- 51
Après 8 semaines	198	328	- 40
Par objectif tensionnel atteint			
Après 4 semaines	2 840	4 288	- 34
Après 8 semaines	3 776	5 756	- 34

DONNEES CONCERNANT LE CHANGEMENT ET L'ARRET DU TRAITEMENT

Tableau 42. Royaume-Uni - The direct costs to the NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension. Hughes, 1998 (128).

Perspective	NHS	
Type d'évaluation	Étude de comparaison des coûts Étude rétrospective	
Objectif	Évaluer le surcoût lié à un traitement discontinu et au changement de médicaments pour raisons médicales.	
Caractéristiques des cohortes	Patients identifiés comme hypertendus d'après la Classification Internationale des Maladies (CIM - codes 401-405) et recevant au moins un médicament antihypertenseur. Patients de plus de 40 ans	
Bases cliniques	Bases de données MEDIPLUS (informations sur diagnostics et soins de 1,2 million de patients pour 500 médecins généralistes du Royaume-Uni). 7 741 patients hypertendus.	
Durée d'observation	26 mois (octobre 1992-décembre 1994)	
Mode de valorisation des coûts	Bases de données MEDIPLUS et IMS	
Résultats	Coût du traitement / patient (£)	Coût total du groupe (£)
	<i>Continuers</i>	280
	<i>Discontinuers</i>	162
	<i>Switchers</i>	336
		30 704 000
		17 258 000
		9 272 000
	Bien que le coût total du groupe des <i>discontinuers</i> soit plus faible que celui des <i>continuers</i> , les dépenses engendrées par le premier groupe sont plus élevées pour les hospitalisations et les consultations. Les <i>switchers</i> engendrent des dépenses globalement moins élevées que les autres groupes mais ce n'est pas le cas d'un point de vue individuel (+ 20 % par rapport aux <i>continuers</i>).	
	Les auteurs estiment qu'un surcoût de 26,9 millions de livres par an est attribuable au <i>switching</i> et au traitement discontinu. Les irrégularités de traitement sont similaires dans les 4 catégories médicamenteuses étudiées.	
Méthodologie	Identification dans la base de données de deux groupes de patients : ceux qui sont réguliers dans leur traitement et ceux qui ne le sont pas (= <i>discontinuers</i>). Les <i>switchers</i> sont un sous-groupe des <i>discontinuers</i> .	
	Puis comparaison des soins des deux groupes. Le surcoût des <i>discontinuers</i> par rapport aux <i>continuers</i> ainsi que celui des <i>switchers</i> par rapport aux <i>continuers</i> est valorisé sur la base des consultations, des hospitalisations et des co-prescriptions supplémentaires.	
Remarques	L'année de calcul des coûts n'est pas précisée. Aucune actualisation* n'est effectuée.	

Tableau 43. États-Unis - Conversions from captopril to lisinopril at a dosage of 5:1. Result in comparable control of hypertension. Gill, 1996 (125).

Perspective	Woodland Hills Medical Center de la Kaiser Permanente (HMO) dans la région du sud de la Californie
Type d'évaluation	Étude de minimisation des coûts Étude rétrospective
Stratégies évaluées	Passage du captopril au lisinopril <i>versus</i> maintien du captopril
Caractéristiques des cohortes	56 patients (29 sous captopril, 27 sous lisinopril). Hypertension de stades 1-3 selon la définition du JNC-V (5). <u>Critères d'exclusion</u> : insuffisance rénale, diabète, déficience cardiaque.
Bases cliniques	Essai ouvert, randomisé
Durée d'observation	Durée de la simulation : 5 ans (décembre 1988-décembre 1993) Durée d'observation : 16 semaines
Mode de valorisation des coûts	Prix américains [<i>average wholesale prices</i> (162)]
Résultats	Les coûts évités sur la période de simulation (5 ans) sont estimés à 287 231,55 US\$ pour le centre de Woodland Hills et à 4 799 279,86 US\$ pour la région du sud de la Californie. Les coûts évités sont donc conséquents. À efficacité équivalente, le lisinopril permet une économie importante, avec une dose journalière cinq fois moins élevée qu'avec le captopril.
Méthodologie	Maintien d'une efficacité similaire par un rapport du dosage oral journalier de 5 : 1 (captopril : lisinopril). Cette équivalence est basée sur une dose journalière initiale de 50 mg de captopril (administré en deux prises égales) et de 10 mg de lisinopril en une seule prise. Les coûts évités sont définis comme la différence entre la projection des coûts de la thérapie par IEC si lisinopril n'avait pas été substitué à captopril <u>et</u> les coûts estimés des prescriptions de lisinopril et de captopril en cas de substitution progressive. Analyse statistique.
Remarques	L'année de calcul des coûts n'est pas précisée. Il n'y a pas d'actualisation*. Les auteurs citent les limites de leur analyse : l'observance n'est pas prise en compte or elle est plus importante si le patient a moins de prises dans la journée ; il existe un manque d'informations du fait que l'étude soit menée rétrospectivement ; les coûts évités ne sont relatifs qu'aux médicaments.

Tableau 44. États-Unis – The costs and effects of switching calcium channel blockers : evidence from Medicaid claims data. Simons, 1995 (126).

Perspective	Medicaid (État de Pennsylvanie)										
Type d'évaluation	Étude de minimisation des coûts Étude rétrospective										
Stratégies évaluées	Procardia XL [®] <i>versus</i> Adalat [®] CC (inhibiteurs calciques : nifedipine) pour évaluer les coûts évités grâce au passage du premier au second (comparaisons de groupes qui passent de Procardia XL [®] à Adalat [®] CC avec des groupes qui restent au Procardia XL [®])										
Caractéristiques des cohortes	Tous les patients ayant eu au moins un remboursement de traitement pour hypertension entre le 1 ^{er} janvier et le 31 décembre 1993 (d'après la CIM-9) compatible avec Procardia XL [®] . Pas de contre-indications aux produits étudiés. 6 253 patients inclus.										
Bases cliniques	Base de données du <i>Pennsylvania Medicaid Management Information System</i> . Étude de cohortes.										
Durée d'observation	3 mois pour les groupes qui ne changent pas de traitement et 6 mois pour les groupes qui changent de traitement (3 mois avant et 3 mois après le changement)										
Mode de valorisation des coûts	Coûts standards d'après les tarifs du programme.										
Résultats	Les coûts évités annuels (en US\$) grâce au passage du Procardia XL [®] à Adalat [®] CC sont les suivants : <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"><u>Dose Procardia XL[®] / Adalat[®] CC</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 mg</td> <td>966 514</td> </tr> <tr> <td>60 mg</td> <td>1 212 840</td> </tr> <tr> <td>90 mg</td> <td>393 923</td> </tr> <tr> <td>Tous groupes</td> <td>2 573 277</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ces résultats sont une extrapolation des résultats des groupes de l'étude, ils supposent donc que les 16 010 utilisateurs de Procardia XL[®] en Pennsylvanie passent à l'Adalat[®]. Par ailleurs, l'efficacité ne semble pas altérée d'après les analyses effectuées. L'économie réalisée est donc conséquente.</p>	<u>Dose Procardia XL[®] / Adalat[®] CC</u>		30 mg	966 514	60 mg	1 212 840	90 mg	393 923	Tous groupes	2 573 277
<u>Dose Procardia XL[®] / Adalat[®] CC</u>											
30 mg	966 514										
60 mg	1 212 840										
90 mg	393 923										
Tous groupes	2 573 277										
Méthodologie	Analyse des données identifiées dans la base en tenant compte des services ambulatoires et hospitaliers, des médications antihypertensives, des consultations et des effets secondaires au traitement.										
Remarques	L'année de calcul des coûts n'est pas précisée bien qu'il semble que ce soit 1993.										

Tableau 45. États-Unis – Cost of switching hypertensive patients from enalapril maleate to lisinopril. Lindgren-Furmaga, 1991 (127).

Perspective	Hôpital (une clinique spécialisée dans le traitement de l'hypertension)				
Type d'évaluation	Étude de minimisation des coûts Étude prospective				
Stratégies évaluées	Passage de l'enalapril (Vasotec) au lisinopril (Zestril) <i>versus</i> enalapril (gamme des IEC)				
Caractéristiques des cohortes	47 patients randomisés traités pour hypertension. Pas d'autres caractéristiques.				
Bases cliniques	Essai randomisé				
Durée d'observation	Données recueillies entre février et mai 1989				
Mode de valorisation des coûts	Coûts réels* d'après les données du centre (visites, examens, médicaments)				
Résultats	Comparaison des coûts de traitement par patient (en US\$) par enalapril et lisinopril, ainsi que des coûts évités grâce au passage d'un traitement par enalapril à un traitement par lisinopril :				
	Dosage journalier (mg)	Enalapril (Vasotec) (US\$)	Lisinopril (Zestril) (US\$)	Coûts mensuels évités (médicament seul) (US\$)	Coûts annuels évités (médicament seul) (US\$)
	5	15.13	10.79	4.34	52.08
	10	15.89	11.99	3.90	46.80
	20	22.60	12.58	10.02	120.24
	Par ailleurs, le coût direct par patient dû au changement de traitement (contact téléphonique pour réactions adverses, prescription de médicaments, coûts des médicaments gaspillés, visites et analyses) étant évalué à 66.33 US\$, les auteurs ont calculé le nombre de mois nécessaires pour que ce coût soit couvert par les coûts évités grâce au changement de traitement : il est de 15 pour un dosage de 5 mg, de 17 pour un dosage de 10 mg et de 7 pour un dosage de 20 mg.				
Méthodologie	Les coûts sont des coûts réels observés dans le centre, ils tiennent compte du salaire du personnel selon le temps consacré à ces patients. Pas d'analyse de sensibilité.				
Remarques	La perspective de l'hôpital est limitative, elle ne tient pas compte des frais du patient (transport, temps perdu, effets secondaires dus à la conversion). Les résultats sont difficilement extrapolables à la pratique privée.				

Tableau 46. États-Unis - The cost of interrupting antihypertensive drug therapy in a Medicaid population. McCombs, 1994 (129).

Perspective	Medicaid (<i>Medi-Cal program</i>)
Type d'évaluation	Étude de comparaison des coûts Étude rétrospective
Stratégies évaluées	Patients allant jusqu'au bout de leur thérapie <i>versus</i> patients interrompant leur thérapie
Caractéristiques des cohortes	Au total, 6 419 patients de plus de 40 ans, avec au moins une prescription antihypertensive Sont exclus les moins de 65 ans avec 3 mois consécutifs sans remboursement au cours de la première année d'observation. Sont exclus les plus de 100 ans
Durée d'observation	Juin 1983 - Décembre 1989
Mode de valorisation des coûts	Données du <i>Medi-Cal program</i> Coûts valorisés : services hospitaliers, soins ambulatoires, prescriptions pharmaceutiques, soins de long terme
Résultats	<u>Comparaison des dépenses des personnes finissant leur thérapie par rapport aux personnes interrompant leur thérapie en cours de route :</u> Réduction de 873 US\$ par patient la première année (en moyenne) Réduction de 673 US\$ par patient sans hospitalisation antérieure Réduction de 1 840 US\$ par patient avec hospitalisation antérieure Les auteurs concluent qu'une continuité du traitement permet de réduire les coûts médicaux. Les résultats de l'analyse de sensibilité ne sont pas présentés.
Méthodologie	La détermination des patients qui interrompent ou terminent leur traitement se fait sur la base des remboursements dans le cadre du programme. Analyse statistique (t-tests et Chi ²) sur SAS. Ajustement des coûts sur 1989 d'après les taux spécifiques de Medi-Cal. Analyse de sensibilité.
Remarques	Les auteurs reconnaissent le manque de validité externe des résultats de leur étude du fait des caractéristiques de la population (pauvre, âgée, plutôt féminine et vivant en Californie).

Tableau 47. Royaume-Uni - Safe withdrawal of monotherapy for hypertension is poorly effective and not likely to reduce health-care costs. Prasad, 1997 (130).

Perspective	<i>Primary-care-budget holder</i>
Type d'évaluation	Étude de comparaison des coûts Étude rétrospective
Objectif	Évaluer le coût de l'arrêt du traitement antihypertenseur avec une surveillance en ambulatoire (MAPA)
Caractéristiques des cohortes	Patients souffrant d'hypertension légère. <u>Critères d'exclusion</u> : pathologie cardio-vasculaire, diabète, insuffisance rénale, hypertrophie ventriculaire gauche. 25 patients de 51 à 82 ans.
Durée d'observation	1 an
Mode de valorisation des coûts	Valorisation des coûts hospitaliers selon les données du <i>Dundee Teaching Hospitals Trust</i> . Prix des médicaments basés sur l'Index mensuel des spécialités médicales d'août 1996.
Résultats	<p>Le coût total de l'arrêt du traitement est de 10 123 £ dont plus de la moitié (5 760 £) est attribuable à l'identification des patients susceptibles d'arrêter le traitement. Le coût évité grâce à l'arrêt des médicaments est de 572 £ pour l'année et pour les 25 patients. Les coûts annuels évités pour les 6 patients qui n'ont pas repris le traitement à la fin de l'étude sont évalués à 332 £.</p> <p>Le coût net à la fin du programme est donc de 9 551 £ (10 123 £ - 572 £), ce qui donne un coût net par patient ayant arrêté son traitement avec succès de 1 592 £ (9 551 £ / 6). Les coûts évités cumulés pendant 10 ans ne suffisent pas à couvrir ce coût.</p> <p>Les auteurs concluent que l'arrêt du traitement antihypertenseur sur la base des mesures en ambulatoire (par la MAPA) n'est pas à même de générer des économies.</p>
Méthodologie	<p>La surveillance des patients ayant arrêté leur traitement se fait par la mesure ambulatoire (MAPA) aux semaines 4, 8, 12, 26, 39 et 52. Le critère d'arrêt ou de reprise du traitement est défini pour un niveau de pression artérielle de 150 / 90 mmHg.</p> <p>Comparaison des coûts de la MAPA et des coûts évités par l'arrêt du traitement.</p> <p>Analyse statistique (test de Student)</p> <p>Analyse de sensibilité.</p>
Remarques	L'échantillon de patients est très faible.

DONNEES CONCERNANT LES STRATEGIES NON PHARMACOLOGIQUES**Tableau 48.** Suède - The cost-effectiveness of a cardiovascular multiple-risk-factor intervention programme in treated hypertensive men. Johannesson, 1995 (131).

Perspective	Société
Type d'évaluation	Coût-efficacité Étude prospective Critère d'efficacité : année de vie gagnée
Stratégies évaluées	Programme d'intervention multifactoriel (conseils, réunions sur la nutrition, le comportement) <i>versus</i> traitement pharmaceutique conventionnel
Caractéristiques des cohortes	Groupe d'intervention : 253 patients sur un total de 508 patients Critères d'inclusion : hommes, entre 50 et 72 ans (moyenne de 66,4 ans), traités pour hypertension et avec au moins un des caractères suivants : cholestérol ≥ 6.5 mmol L ⁻¹ , et/ou fumeur, et/ou diabétique.
Bases cliniques	Essai clinique randomisé publié [non reproduit] (163,164)
Durée d'observation	3 ans
Mode de valorisation des coûts	Coûts valorisés : coûts de consultations, réunions de groupes, matériel éducatif, médicaments, trajet, temps (coûts directs* et indirects*). Prix de vente suédois pour les médicaments et études publiées pour les autres coûts (156,163,164)
Résultats	D'après les 4 estimations effectuées, les résultats de l'analyse différentielle* sont les suivants (programme non pharmacologique / programme pharmacologique) : 1 : 62 000 SEK / année de vie gagnée 2 : 100 000 SEK / année de vie gagnée 3 : 163 000 SEK / année de vie gagnée 4 : 4 000 SEK / année de vie gagnée Les résultats de l'analyse de sensibilité sont très nombreux. Nous ne les avons pas reproduits. Les auteurs concluent que le programme multifactoriel est coût-efficace
Méthodologie	Modèle informatique basé sur les données de la <i>Framingham Heart Study</i> . Le calcul du coût du traitement est basé sur les coûts supplémentaires engendrés par le programme multifactoriel. Ratio C/E : coûts nets (coût traitement - coûts évités par la baisse de la morbidité cardio-vasculaire) / nombre d'années de vie gagnées par rapport au traitement conventionnel Actualisation* des coûts et des années de vie : 5 % Prix de 1991 en couronnes suédoises (SEK). Analyse de sensibilité. Plusieurs estimations : 3 basées sur les changements des facteurs de risque et 1 sur la baisse du nombre de maladies cardio-vasculaires et des AVC observés dans l'essai
Remarques	Les caractéristiques de l'essai clinique ne sont pas reproduites. Les auteurs insistent sur la nécessité de comparer ces résultats avec la propension à payer* du pays.

Tableau 49. Suède - A health-economic comparison of diet and drug treatment in obese men with mild hypertension. Johannesson, 1992 (132).

Perspective	Société
Type d'évaluation	Coût-efficacité (C/E) et coût-bénéfice (C/B) Étude prospective Critères d'efficacité : année de vie gagnée et propension à payer
Stratégies évaluées	Traitement diététique <i>versus</i> traitement pharmacologique (atenolol)
Caractéristiques des cohortes	Hommes de 40 à 69 ans, obèses (index de masse corporelle ≥ 26 kg/m ²), PAD comprise entre 90 et 104 mmHg, hypertension non traitée. 31 patients dans le groupe non pharmacologique <i>versus</i> 30 patients dans le groupe pharmacologique.
Bases cliniques	Essai clinique randomisé publié [non reproduit] (165,166)
Durée d'observation	1 an
Mode de valorisation des coûts	Coûts valorisés : consultations (y compris tests de laboratoire), visites du diététicien, réunions de groupes, médicaments, trajets, temps (coûts directs* et indirects*) Prix de vente suédois pour les médicaments, études publiées pour les autres coûts (156,158-160,167)
Résultats	Voir <i>tables</i> page suivante. Les ratios coût-efficacité sont très élevés pour les deux groupes indiquant qu'aucun des deux traitements dans le présent essai comparé à « pas de traitement » n'est coût-efficace. Cette conclusion est renforcée par l'analyse coût-bénéfice. Les auteurs concluent sur l'impossibilité de donner une conclusion définitive quant au caractère coût-efficace du traitement diététique du fait du manque d'informations concernant les effets des changements de facteurs de risque sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires. Cependant, si les résultats de cette étude sont combinés avec les données existantes, il semble que le traitement non pharmacologique soit moins coût-efficace que le traitement pharmaceutique.
Méthodologie	Actualisation* des coûts et des années de vie : 5 %. Analyse de sensibilité. C/E : Modèle de simulation informatique basé sur les données de la <i>Framingham Heart Study</i> . Ratio C/E : coûts nets (coût traitement - coûts évités par la baisse de la morbidité cardio-vasculaire) / nombre d'années de vie gagnées. Prix de 1991 en couronnes suédoises (SEK) aux taux de 1 US\$ = 5.90 SEK et 1 £ = 10.50 SEK. 5 simulations basées sur les changements des facteurs de risque (PAD, cholestérol total et HDL) C/B : le résultat est exprimé comme la différence entre la propension à payer* et le coût total (= coût traitement - coûts maladie évités) La propension à payer est évaluée par l'intermédiaire de questionnaires remis aux patients.
Remarques	Les caractéristiques de l'essai clinique ne sont pas reproduites. Les échantillons sont de petite taille, par conséquent les conclusions sont à prendre avec précautions. Les auteurs soulignent le problème de représentativité de l'essai. Les résultats ne permettent pas de conclure sur l'aspect coût-efficace d'un traitement plutôt qu'un autre.

Table 1. Analyse coût-efficacité par patient des traitements diététique et pharmacologique (prix 1991 en SEK).

Simulation	Traitement diététique [1]			Traitement pharmacologique [2]			Différence [1-2]		
	Coût	Efficacité	Coût / Efficacité	Coût	Efficacité	Coût / Efficacité	Coût	Efficacité	Coût / Efficacité
1	7 327	0.023	319 000	6 219	0.034	183 000	+ 1 108	- 0.011	-
2	7 050	0.031	227 000	6 635	0.022	302 000	+ 415	+ 0.009	46 000
3	7 498	0.018	417 000	6 884	0.015	459 000	+ 614	+ 0.003	205 000
4	7 889	0.007	1 127 000	6 620	0.022	301 000	+ 1 269	- 0.015	-
5	8 044	0.002	4 022 000	7 152	0.007	1 022 000	+ 892	-0.005	-

Table 2. Analyse coût-bénéfice des traitements diététique et pharmacologique (prix de 1991 en SEK).

	Traitement diététique [1]	Traitement pharmacologique [2]	Différence [1-2]
Bénéfices :			
Propension à payer	5 556	5 448	+ 108
Coûts :			
Traitement	8 212	8 233	- 21
Maladie évitée	- 1 142	- 1 142	0
Total	7 070	7 091	- 21
Bénéfices-coûts	- 1 514	- 1 643	+ 129

Tableau 50. Suède - Cost-benefit analysis of non-pharmacological treatment of hypertension. Johannesson, 1991 (133).

Perspective	Patient
Type d'évaluation	Coût-bénéfice (les bénéfices sont exprimés en termes de réductions des coûts de traitement et de propension à payer*) Étude rétrospective
Stratégies évaluées	Traitement non pharmacologique (TNP ; visites infirmières, visites médecin, mesure à domicile, conseils diététiques, relaxation, activité physique...) <i>versus</i> traitement pharmacologique conventionnel (TP) L'objectif est d'obtenir la même baisse de pression artérielle avec moins ou pas du tout de médicaments.
Caractéristiques des cohortes	Total de 400 patients entre 30 et 69 ans sous traitement antihypertenseur au départ. Les patients sont randomisés en deux groupes (G1 et G2), la différence entre les deux résidant dans le fait que les mesures du TNP sont appliquées immédiatement au groupe G1 et au bout d'un an au groupe G2. Les médicaments sont réduits progressivement selon les mêmes critères dans les deux groupes.
Bases cliniques	Essai multicentrique [8 centres en Suède] non pharmacologique ; non reproduit (168,169)
Durée d'observation	Essai clinique : 1984-1986 Évaluation économique : 1982-1988
Mode de valorisation des coûts	Les prix des médicaments sont basés sur les prix courants en Suède. Les autres coûts sont valorisés sur la base de données d'autres études publiées (156,167)
Résultats	Les résultats différentiels du programme non pharmacologique par rapport au programme pharmacologique conventionnel sont les suivants : Coût total pour le patient : - 5 301 SEK Bénéfice total pour le patient : + 3 219 SEK Soit bénéfice-coût pour le patient : - 2 082 SEK Le coût du TNP est beaucoup plus important que celui du TP conventionnel. La majorité des patients préfèrent le TNP bien que cela augmente leurs propres coûts. En conclusion, les auteurs constatent que le TNP ne semble pas préférable au TP d'un point de vue économique sur la période étudiée.
Méthodologie	Les calculs sont basés sur les 327 patients qui ont participé à la visite de suivi des 48 mois. Questionnaire économique pour déterminer les coûts relatifs au trajet et au temps perdu (coûts indirects*). Pour réaliser la comparaison, les coûts de traitement sont calculés pour les deux ans précédant le programme (1982-84), les deux ans de réalisation du programme (1984-86) et les deux ans suivant le programme (1986-88). Les bénéfices sont répartis en 3 catégories : réduction des coûts sur la période 1986-88, augmentation des coûts supportés par les patients (temps de loisirs perdu), et la propension à payer supplémentaire du fait de la participation au programme. La propension à payer est basée sur 2 questions posées aux patients au cours de la visite des 48 mois (questions reproduites dans le texte). Actualisation* de 5 %. Prix de 1988. Analyse statistique.
Remarques	L'essai clinique n'est pas reproduit. Les valeurs de coût sont tirées d'études publiées et donc pas très explicites. La qualité de vie est prise en compte en parallèle. Les auteurs indiquent la possibilité de biais dans les questions relatives à la propension à payer.

TRAITEMENT SUR LE LIEU DE TRAVAIL**Tableau 51.** Canada - Cost-effectiveness of a worksite hypertension treatment program. Logan, 1981 (134).

Perspective	Société			
Type d'évaluation	Coût-efficacité Étude prospective Critère d'efficacité : le millimètre de mercure (mmHg) gagné			
Stratégies évaluées	Traitement sur le lieu de travail (LT) <i>versus</i> traitement en pratique privée habituelle (PH)			
Caractéristiques des cohortes	PAD \geq 95 mmHg ou PAD entre 91 et 94 mmHg et PAS \geq 140 mmHg ; intention de garder cet emploi dans l'année suivant l'entrée dans l'étude ; pas de traitement antihypertenseur pendant au moins 3 mois avant l'entrée dans l'étude ; pas d'autres médicaments ; pas de grossesse pour les femmes ; pas d'objection du médecin de famille. 457 patients en tout			
Bases cliniques	Essai contrôlé randomisé			
Durée d'observation	1 an			
Mode de valorisation des coûts	Coûts standard basés sur les données nationales (échelles de salaires, prix de marché ...)			
Résultats	Les résultats sont exprimés en ratios coût-efficacité moyens* (pour chaque programme), puis en ratio coût-efficacité différentiel* (pour la comparaison), en dollars canadiens (can\$) par mmHg gagné. Deux calculs sont effectués, selon que le coût du dépistage est exclus ou inclus.			
	LT	PH	LT - PH	
	Coût traitement seul	20.07	32.51	5.63
	Coût traitement et dépistage	38.50	66.82	5.63
	Les auteurs concluent donc que le fait de traiter les personnes hypertendues directement sur leur lieu de travail est hautement coût-efficace par rapport au traitement en pratique courante. L'analyse de sensibilité utilisant les coûts maximum du programme LT et les coûts minimum du programme PH reste concluante quant au caractère coût-efficace du programme.			
Méthodologie	Les coûts sont séparés en deux catégories : les coûts pour le système de santé (dépistage et traitement) et les coûts pour le patient (temps de travail ou de loisirs perdu + trajet). Le ratio différentiel* exprime le rapport entre le surcoût net du programme LT et la surefficacité du même programme. Les coûts sont exprimés en dollars canadiens de 1977. Analyse de sensibilité - Analyse statistique (tests de Student et du Chi ²)			
Remarques	Les données sont très anciennes, elles doivent donc être manipulées avec précaution. Les critères de définition de l'hypertension semblent en revanche être à peu près en accord avec ceux d'aujourd'hui.			

DONNEES ECONOMIQUES CONCERNANT LES STRATEGIES DE MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE**Tableau 52.** Belgique - Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. Staessen, 1997 (27).

Perspective	Assurance maladie
Type d'évaluation	Étude de comparaison des coûts Étude prospective
Stratégies évaluées	Mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) <i>versus</i> mesure conventionnelle (MCPA)
Caractéristiques des cohortes	<u>Critères d'inclusion</u> : PAD \geq 95 mmHg ; âge \geq 18 ans, contraception pour les femmes, possibilité de suivi sur la période. <u>Critères d'exclusion</u> : arrêt du traitement contre-indiqué (antécédent ou risque de maladie cardio-vasculaire), troubles mentaux, dépendance vis-à-vis d'agents narcotiques ou de l'alcool, travail de nuit. Total de 419 patients avec une hypertension non traitée.
Bases cliniques	<i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension</i> (APTH) : essai randomisé, multicentrique (Belgique)
Durée d'observation	Entre 85 et 258 jours (valeur médiane : 182 jours)
Mode de valorisation des coûts	Taux du système d'assurance maladie belge. Le monitoring ambulatoire n'étant pas encore remboursé par l'assurance maladie, son coût est basé sur son prix moyen dans les pays d'Europe de l'Ouest (9).
Résultats	Le coût des médicaments est de 4 188 US\$ et 3 390 US\$ respectivement pour 100 patients du groupe MCPA et MAPA pour un mois. Les honoraires des médecins représentent respectivement 1 008 US\$ et 898 US\$ pour 100 patients par mois. Cependant, les coûts évités potentiels du groupe MAPA associés à un moindre traitement pharmaceutique et à un plus petit nombre de visites chez le médecin sont couverts par les charges liées au monitoring ambulatoire. Les auteurs concluent que la pratique de la MAPA au lieu de la MCPA peut permettre d'alléger le traitement médicamenteux tout en préservant le contrôle de la pression artérielle. En revanche, le monitoring ambulatoire, tel qu'il est étudié ici, ne semble pas réduire les coûts de court terme du traitement antihypertenseur.
Méthodologie	Les coûts sont exprimés en dollars américains (US\$) au taux de conversion de 35 FB = 1 US\$. Analyse statistique.
Remarques	Nécessite une validation par des études prospectives de long terme.

Tableau 53. Italie – « White-coat » hypertension in patients with newly diagnosed hypertension : evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact on cost of health care. Pierdomenico, 1995 (135).

Perspective	Un centre de traitement de l'hypertension en Italie
Type d'évaluation	Étude de comparaison des coûts Étude prospective
Stratégies évaluées	Évaluation de l'impact de deux stratégies sur les coûts des soins médicaux : A) traitement médicamenteux de tous les patients diagnostiqués hypertendus B) monitoring ambulatoire de tous les patients puis traitement médicamenteux pour les seules personnes ayant une hypertension durable.
Caractéristiques des cohortes	255 patients non traités (131 hommes et 124 femmes) âgés de 33 à 65 ans, récemment diagnostiqués comme hypertendus. Niveaux de pression artérielle $\geq 140 / 90$ mmHg. <u>Critères d'exclusion</u> : maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque, accident cérébro-vasculaire, diabète, insuffisance rénale chronique, hypertension secondaire connue et usage de médicaments antihypertenseurs.
Bases cliniques	Observations des patients du centre
Durée d'observation	6 ans (modélisation)
Mode de valorisation des coûts	Coûts valorisés : consultations, analyses, monitoring ambulatoire, médicaments. Le calcul des coûts est basé sur les tarifs du centre.
Résultats	La stratégie B1 (suivi par monitoring ambulatoire tous les 2 ans après la 1 ^{re} année) a un coût cumulé sur 6 ans de 569 073 US\$, ce qui représente une économie de 110 819 US\$ par rapport à la stratégie A (qui coûte donc 679 892 US\$). La stratégie B2 (suivi par monitoring ambulatoire tous les ans après la 1 ^{re} année) a un coût très légèrement plus élevé que celui de B1, à savoir 579 544 US\$. Les auteurs concluent que l'utilisation de la MAPA peut accroître le caractère coût-efficace du traitement de l'hypertension et réduire les coûts médicaux en limitant le traitement pharmacologique aux patients qui souffrent d'hypertension durable (à l'inverse de l'effet « blouse blanche »).
Méthodologie	Modélisation sur 6 ans. Les coûts sont évalués en dollars américains (US\$) au taux de 1 US\$ = 1 547 liras italiennes. Analyse statistique (test de Student et du Chi ²).
Remarques	Le modèle n'est pas très explicite, l'année de calcul des coûts n'est pas précisée, il n'y a pas d'analyse de sensibilité, ni d'actualisation des coûts alors que le modèle s'étend sur plusieurs années.

Tableau 54. États-Unis - Home blood pressure monitoring. Effect on use of medical services and medical care costs. Soghikian, 1992 (136).

Perspective	Kaiser Permanente (HMO) sur la région du nord de la Californie
Type d'évaluation	Étude de comparaison des coûts Étude prospective
Stratégies évaluées	Système de mesure de la pression artérielle à domicile <i>versus</i> mesure conventionnelle au cabinet du médecin.
Caractéristiques des cohortes	467 patients. Pas de restrictions particulières quant au degré de sévérité de l'hypertension ou quant à son traitement. <u>Critères d'exclusion</u> : complications cardio-vasculaires ou conditions pouvant induire de fréquentes visites de suivi.
Bases cliniques	Essai prospectif, contrôlé, randomisé, effectué sur 4 centres du <i>Kaiser Permanente Medical Care Program in Northern California</i>
Durée d'observation	Durée de l'étude : 1 an (1984-85) Période de couverture pour le calcul des coûts : 2 ans (année précédant l'étude + année de l'étude)
Mode de valorisation des coûts	Coûts standard d'après des données américaines.
Résultats	Le coût moyen par patient pour le traitement de l'hypertension est de 88.28 US\$ dans le groupe des patients traités à domicile et de 125.37 US\$ dans le groupe des patients traités au cabinet du médecin. Les visites au médecin représentent 47.10 US\$ de moins dans le groupe « domicile » par rapport au groupe « cabinet », tandis que le premier groupe dépense 8.52 US\$ de plus que le second en appels téléphoniques. Le coût moyen des procédures médicales est similaire dans les deux groupes. Ces résultats n'incluent pas le coût de l'installation du monitoring à domicile. Si l'on intègre cette composante, le coût moyen par patient du groupe « domicile » passe à 116.59 US\$, soit 6 % de moins que celui de l'autre groupe.
Méthodologie	Unités de l'échelle relative des valeurs selon les postes utilisés par les patients. Puis calculs des coûts à partir du <i>California Workers' Compensation Institute Medical Fee Schedule</i> de 1985-86. Les coûts liés au traitement des rapports de suivi des patients « à domicile » ainsi que les appels téléphoniques sont basés sur les dépenses engagées pendant l'étude. Les coûts sont exprimés en dollars américains de 1986. Analyse statistique.
Remarques	On note qu'il n'y a pas d'actualisation des coûts ni d'analyse de sensibilité. Problèmes d'extrapolation des résultats dans la mesure où la population étudiée n'est pas représentative de la population générale.

ANNEXE 4. PARITES DE POUVOIR D'ACHAT DU PIB

Les parités de pouvoir d'achat (PPA) sont les taux de conversion monétaire qui éliminent les différences de niveaux de prix existant entre les pays.

Les PPA des pays sont exprimées en unités de monnaie nationale pour un dollar des États-Unis. 1990, 1993 et 1996 : les PPA sont les résultats des calculs triennaux effectués par Eurostat et l'OCDE.

1997 et 1998 : les parités sont des estimations de l'OCDE (170).

Le tableau se lit verticalement. Chaque colonne montre, pour tous les pays de la liste, le nombre d'unités monétaires nationales permettant d'acheter, dans chacun de ces pays, le même panier représentatif de biens et services. Chaque ligne correspond à un pays dont la monnaie est indiquée et pour lequel le panier représentatif coûte un dollar américain.

Tableau 55. Parités du pouvoir d'achat et du PIB pour les 8 pays représentés + la France (à titre d'information).

Pays / Année	1990	1993	1996	1997	1998
Belgique (FB)	39.5	37.3	36.8	36.7	36.8
Canada (CAN\$)	1.30	1.26	1.19	1.17	1.16
États-Unis (US\$)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Grande-Bretagne (GBP)	0.602	0.637	0.644	0.648	0.656
France (FF)	6.61	6.57	6.57	6.52	6.51
Italie (ITL)	1 421	1 534	1 583	1 595	1 621
Nouvelle-Zélande (NZ\$)	1.61	1.51	1.48	1.46	1.46
Suède (SEK)	9.34	9.83	9.68	9.62	9.63

Source : OCDE

ANNEXE 5. LEXIQUE DES TERMES ECONOMIQUES

Actualisation : procédure de calcul destinée à répondre aux problèmes d'agrégation posés par l'introduction de la dimension temporelle dans l'évaluation des coûts et/ou des résultats. Le taux d'actualisation est un indicateur de préférence d'un agent pour l'immédiat par rapport au futur.

Analyse coût-bénéfice (ACB) : méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en unités monétaires.

Analyse coût-efficacité (ACE) : méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en unités physiques (années de vie sauvées, nombre de malades évités, taux de succès, etc.).

Analyse coût-utilité (ACU) : méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en années de vie pondérées par la qualité.

Analyse de minimisation des coûts (AMC) : situation particulière des études coût-avantage (coût-efficacité, coût-utilité et coût-bénéfice) où les deux stratégies à comparer ont les mêmes avantages. La rationalité économique conduit tout naturellement à choisir celle qui présente le coût minimum.

Analyse différentielle : voir le terme *ratio coût-efficacité différentiel*.

Analyse incrémentale : idem analyse différentielle, voir le terme *ratio coût-efficacité différentiel*.

Cohorte : étude du suivi dans le temps d'un ensemble d'individus. Une cohorte rentre dans le cadre d'une étude longitudinale le plus souvent prospective.

Coûts directs : valeurs des biens et services qui peuvent être directement imputés au traitement d'une maladie. On distingue les coûts directs médicaux et les coûts directs non médicaux tels que les frais de déplacement, etc.

Coûts indirects : valeur des conséquences liées à une stratégie thérapeutique, par exemple la valeur du travail potentiel qu'aurait pu effectuer un patient s'il n'avait pas été malade. Ce sont les pertes de production dont le coût est en général supporté par la société.

Coûts réels : coûts « constatés » ou coûts « historiques ». Ces coûts sont calculés selon les quantités réellement utilisées.

Méta-analyse : concept développé dans les années 1970 correspondant à l'ensemble des techniques permettant une synthèse reproductible tant qualitative que quantitative de données collectées dans des études différentes, sous réserve de bien utiliser cette méthode. Elle consiste en l'analyse statistique d'un grand nombre de données provenant de plusieurs analyses dans le but d'en intégrer les résultats.

Parité de pouvoir d'achat (PPA): taux de conversion monétaire qui élimine les différences de niveaux de vie existant entre les pays.

Propension (disposition) à payer : valeur qu'attache un agent économique à un bien non marchand. Un problème majeur réside dans sa mesure qui exige que l'agent ait les capacités de l'évaluer et souhaite la révéler. On ne peut ignorer qu'un agent a souvent intérêt à manipuler cette information.

QALY (*Quality Adjusted Life Years*) : technique permettant de comparer des situations vis-à-vis de deux critères pris simultanément en compte, un critère d'efficacité (le nombre d'années de vie gagnées) et la qualité avec laquelle ces années sont vécues. À l'heure actuelle, de nombreuses méthodes ont été proposées et mises en œuvre pour évaluer la qualité de vie mais aucune ne fait l'objet d'un consensus sur sa supériorité vis-à-vis des autres.

Ratio coût-efficacité différentiel : résultat d'une analyse différentielle comparant deux stratégies entre elles. Le RCE différentiel exprime le rapport entre les coûts supplémentaires d'un programme par rapport à l'autre et les effets, bénéfiques ou utilités supplémentaires du même programme par rapport à l'autre.

Ratio coût-efficacité moyen : rapport entre les coûts d'un programme et ses effets qui sont comparés à l'alternative « pas de traitement » ou « placebo ».

REFERENCES

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans. Paris: ANAES; 1997.
2. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. The Sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. (JNC VI). Bethesda (MD): NIH, NHLBI; 1997.
3. World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization, International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-83
4. Drummond M, O'Brien B, Stoddart GW, Orrance G. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica 1998;
5. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-83
6. Haut Comité de la Santé Publique. Les maladies cardio-vasculaires. In: La santé en France 1994-1998. Paris: Ministère de l'Emploi et de la solidarité, HCSP; 1998. p.111-9
7. Poggi L, Chamontin B, Lang T, Ménard J, Chevalier H, Gallois H, et al. Prévalence, traitement et contrôle de l'hypertension artérielle chez les consultants en médecine générale en France en 1994. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:1075-80
8. Chamontin B, Poggi L, Lang T, Ménard J, Chevalier H, Gallois H, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in the french population. Data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. *Am J Hypertens* 1998;11:759-62
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. *Lancet* 1999;353:1547-57
10. Marques-Vidal P, Arveiler D, Amouyel P, Bingham A, Ferrières J. Sex differences in awareness and control of hypertension in France. *J Hypertens* 1997;15:1205-10
11. L'infarctus du myocarde en France. Données des trois registres des cardiopathies ischémiques de Lille, Strasbourg et Toulouse. Période 1985-1992. *Féd Fr Cardiol* 1996;1-32
12. Simon P, Ollivier C. Prévalence de l'hypertension artérielle dans la population bretonne. *Rev Med Interne* 1993;14:1035
13. La pathologie cardiovasculaire en France. In: Letouzey JP, Genet A, Amoretti R, éditeurs. *Cardiologie 2000. Livre blanc sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires en France*. Paris: SANESCO; 1996. p.13-46
14. Moster DA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Sytkowski PA, Kannel WB, Grobbee DE, et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999;340:1221-7
15. Dun FG, Pfeffer MA. Left ventricular hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:1279-80
16. Frérot L; Le Fur P; Le Pape A; Sermet C. L'hypertension artérielle en France: prévalence et prise en charge thérapeutique. Paris: CREDES; 1999.
17. Couturier-Schuller F, Hirtzlin I, Sellier P, Illiou MC, Megnien JL, Simon A. Evaluation médico-économique de la prévention des maladies cardio-vasculaires: à propos de 100 patients présentant un risque cardio-vasculaire. *J Econo Méd* 1999;17:255-65
18. Moser M. The cost of treating hypertension. Can we keep it under control without compromising the level of care? *Am J Hypertens* 1998;11:120S-7S
19. Johannesson M. Economic evaluation of hypertension treatment. *Int J Technol Assess health care* 1992;6:506-23
20. Siegel D, Lopez J, Meier J. Pharmacologic treatment of hypertension in the Department of Veterans Affairs during 1995 and 1996. *Am J Hypertens* 1998;11:1271-8
21. Chockalingam A, Fodor JG. Treatment of raised blood pressure in the population: the Canadian experience. *Am J Hypertens* 1998;11:747-9
22. Krakoff LR. Ambulatory blood pressure monitoring can improve cost-effective management of hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:220S-4S

23. Delporte JP, Rorive G. Aspects pharmaco-économiques du traitement de l'hypertension. *Rev Méd Liège* 1998;53:259-64
24. Kawachi I. Economic factors in the initiation of antihypertensive therapy. *Pharmacoeconomics* 1992;2:324-34
25. Stason WB. Opportunities to improve the cost effectiveness of treatment for hypertension. *Hypertension* 1991;18:I-161-6
26. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clément D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional VS ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539-46
27. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-72
28. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Information about the working group report on ambulatory blood pressure monitoring. Bethesda (MD): NIH, NHLBI; 1992.
29. Scottish Health Purchasing Information Centre. Ambulatory blood pressure monitors summary. 1996 Available from <http://www.nhscomfed.net/shpic/>
30. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: Summary. *BMJ* 1999;319:630-5
31. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74
32. Lang T, Ducimetière P, Arveiler D, Amouyel P, Cambou JP, Ruidavets JB, et al. Incidence, case fatality, risk factors of acute coronary heart disease and occupational categories in men aged 30-59 in France. *Int J Epidemiol* 1997;26:47-57
33. Lang T, Ducimetière P. Premature cardiovascular mortality in France: divergent evolution between social categories from 1970 to 1990. *Int J Epidemiol* 1995;24:331-9
34. Laurier D, Chau NP, Cazelles B, Segond P, The PVC-METRA Group. Estimation of CHD risk in a french working population using a modified framingham model. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1353-64
35. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Paris: ANAES; 1999.
36. Lang T, de Gaudemaris R, Chatellier G. Prévalence, traitement et contrôle de l'HTA en 1997: résultats de la première phase de l'étude IHPAF (Incidence de l'HTA dans la Population Active Françaises). *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:7. (Abstract)
37. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155:701-9
38. MacMahon S, Rodgers A. Primary and secondary prevention of stroke. *Clin Exp Hypertens* 1996;18:537-46
39. Ebrahim S, Smith GD. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ* 1997;314:1666-74
40. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65:643S-51S
41. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997;11:641-9
42. Petrella RJ. How effective is exercise training for the treatment of hypertension? *Clin J Sport Med* 1998;8:224-31
43. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New Engl J Med* 1997;336:1117-24
44. Cook NR, Kumanyika SK, Cutler JA. Effect of change in sodium excretion on change in blood pressure corrected for measurement error. The Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *Am J Epidemiol* 1998;148:431-44
45. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:853-6
46. Balkau B, Eschwege E, Tichet J, Marre M, The DESIR Study Group. Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a french epidemiologic study (D.E.S.I.R.). *Diabetes Metab* 1997;23:428-34

47. Bahnson JL, Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Wofford JL, Rosen R, et al. Baseline characteristics of randomized participants in the trial of nonpharmacologic intervention in the elderly (TONE). *Dis Manage Clin Outcomes* 1997;1:61-68
48. Whelton PK, Babnson J, Appel LJ, Charleston J, Cosgrove N, Espeland MA, et al. Recruitment in the Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). *J Am Geriatr Soc* 1997;45:185-193
49. Espeland MA, Whelton PK, Kostis JB, Bahnson J, Ettinger WH, Culter JA, et al. Predictors and mediators of successful long-term withdrawal from antihypertensive medications. *Arch Fam Med* 1999;8:228-36
50. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: A systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Publ Health Med* 1998;20:441-8
51. Lang T, Nicaud V, Darné B, Rueff B, The WALPA Group. Improving hypertension control among excessive alcohol drinkers: a randomised controlled trial in France. *J Epidemiol Comm Health* 1995;49:610-6
52. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91
53. Luft FC. Salt and hypertension at the close of the millenium. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:459-66
54. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, et al. Effects of dietary patterns on blood pressure. Subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:285-93
55. Dumont E. Les conseils diététiques après infarctus du myocarde. *Rev Prescrire* 1995;15:273-6
56. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *Can Med Assoc J* 1999;160:31-7
57. Chockalingam A, Bacher M, Campbell N, Cutler H, Drover A, Feldman R, et al. Adherence to management of high blood pressure: recommendations of the Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control. *Can J Public Health* 1998;89:I-5-I-7
58. Du X, Cruickshank K, McNamee R, Saraee M, Sourbutts J, Summers A, et al. Case control study of stroke and the quality of hypertension control in north west England. *BMJ* 1997;314:272-6
59. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997;29:641-50
60. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104
61. Neaton JD, Grimm R, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993;270:713-24
62. Kaplan NM, Estacio RO, Schrier RW, Green L, Furberg CD, Psaty BM, et al. JNC VI guidelines [letters]. *Lancet* 1998;351:288-90
63. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75
64. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45
65. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6
66. Wright JM, Lee CH, Chambers KG. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *Can Med Assoc J* 1999;161:25-32
67. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7
68. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1998;158:1681-91
69. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension 2 study. *Lancet* 1999;354:1751-56

70. Froom J, Trilling JS, Yeh SS, Gomolin IH, Filkin A-M, Grimson RC. Withdrawal of antihypertensive medications. *J Am Board Fam Pract* 1997;10:249-58
71. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-31
72. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Conférence de consensus. Arrêt de la consommation du tabac. Recommandations. *Presse Méd* 1998;38:1960-70
73. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group P. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
74. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A. Effect angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6
75. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius L. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62
76. Curb J, Pressel S, Cutler J, Savage P, Applegate W, Black H. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92
77. Pahor M, Tatti P. The Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) and combination therapies [letter]. *Am J Cardiol* 1999;83:819-20
78. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS): a randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785-91
79. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Hypolipidémisants. *Concours Méd* 1996;41:58-72
80. Leys D, Pasquier F. Hypertension artérielle et déclin cognitif. Lille: Hôpital Roger Salengro, Service de Neurologie et Pathologie Vasculaire; 1999.
81. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5
82. Médicaments antihypertenseurs. Diurétiques et bêtabloquants sont les mieux évalués. *Rev Prescrire* 1999;19:288-96
83. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-64
84. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51
85. Abergel E, Chatellier G, Battaglia C, Ménard J. Parmi les hypertendus légers, l'échographie cardiaque peut-elle identifier des patients à haut risque, qui ne seront pas traités par médicament après application des recommandations internationales? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:915-9
86. Nahas R, Freeman R. Echocardiography for primary care evaluation of hypertension. *Can Fam Physician* 1998;44:2702-6
87. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25
88. Bengtsson H, Sonesson B, Bergqvist D. Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. *Ann N Y Acad Sci* 1996;800:1-24
89. Simon G, Nordgren D, Connelly S, Shultz PJ. Screening for abdominal aortic aneurysms in a hypertensive patient population. *Arch Intern Med* 1996;156:2081-4
90. Williams IM, Hughes OD, Townsend E, Winter RK, Lewis MH. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in a hypertensive population. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:501-4
91. Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H, Juul S. Mass or high-risk screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1997;84:40-2
92. Spittell PC, Ehram JE, Anderson L, Seward JB. Screening for abdominal aortic aneurysm during transthoracic echocardiography in a hypertensive patient population. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:722-7

93. Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Schiller KD, Newman AB, Kuller LH. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;83:759-64
94. Stengel B, Lévy M, Simon P. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique. In: Insuffisance rénale chronique. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. Paris: INSERM; 1998. p.5-62
95. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:617-24
96. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-33
97. Cruz HMM, Cruzera AB, Cruz J. Microalbuminuria in essential hypertensives in treatment for hypertension. *Rev Hosp Clin fac Med Sao Paulo* 1997;52:258-62
98. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A, Tirota A, Ravera M, Nicoletta C, et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:6-9
99. Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, Tomolillo C, Ruello N, Bezante GP, et al. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 1997;63:S163-5
100. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-8
101. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-8
102. Palatini P, Canali C, Dorigatti F, Baccillien S, Giovinazzo P, Roman E, et al. Target organ damage and ambulatory blood pressure in stage I hypertension. The hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Blood Press Monit* 1997;2:79-88
103. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997;127:337-45
104. Chamontin B, Salvador M. HTA et grand âge, faut-il traiter? *Arch Mal Coeur Vaiss Prat* 1998;74:17-9
105. Lievre M, Leizorovicz A. Treatment of high blood pressure in patients aged over 60 years: lessons from randomized clinical trials. *Cardiol Elderly* 1995;3:217-22
106. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagar R. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup the INDANA Group meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-6
107. Thijs L, Fagar R, Lijnen P, Staessen P, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992;10:1103-9
108. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D. Drug treatment of hypertension in the elderly a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:355-62
109. Murlow CD, Cornell JA, Herrera CR, kadri A, Farnett L, Aguilar C. Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994;272:1932-8
110. Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertens* 1996;10:1-8
111. Carruthers SG. Review: Diuretics are more efficacious than beta-blockers as first-line therapy for elderly patients with hypertension. *Evid Based Med* 1998;3:174
112. Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998;12:17-27
113. Beaulieu MD, Dufresne L, LeBlanc D. Treating hypertension. Are the right drugs given to the right patients? *Can Fam Phys* 1998;44:294-302
114. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63
115. O'Connor PJ, Quiter ES, Rush WA, Wiest M, Meland JT, Ryu S. Impact of hypertension guideline implementation on blood pressure control and drug use in primary care clinics. *Joint Comm J Qual Improv* 1999;25:68-76
116. Rossi RA, Every NR. A computerized intervention to decrease the use of calcium channel blockers in hypertension. *J Gen Intern Med* 1997;12:672-8

117. Cook JR, Glick HA, Gerth W, Kinoshian B, Kostis JB. The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 1998;11:1433-41
118. Johannesson M, Wikstrand J, Jönsson B, Berglund G, Tuomilehto J. Cost-effectiveness of antihypertensive treatment. Metoprolol versus thiazide diuretics. *Pharmaco-Economics* 1993;3:36-44
119. Lindholm LH, Johannesson M. Cost-benefit aspects of treatment of hypertension in the elderly. *Blood Press* 1995;4 (Suppl 3):11-4
120. Edelson JT, Weinstein MC, Tostesson ANA, Williams L, Lee TH, Goldman L. Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA* 1990;263:408-13
121. Milne RJ, Vander Hoorn S., Jackson RT. A predictive model of the health benefits and cost effectiveness of celiprolol and atenolol in primary prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients. *Pharmacoeconomics* 1997;12:384-408
122. Lindgren B, Persson U. The cost effectiveness of a new antihypertensive drug, doxazosin. *Curr Therap Res* 1989;45:738-60
123. Johannesson M. The cost-effectiveness of the switch towards more expensive antihypertensive drugs. *Health Policy* 1994;28:1-13
124. Andersson F, Kartman B, Andersson OK. Cost-effectiveness of felodipine-metoprolol (Logimax[®]) and enalapril in the treatment of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1998;20:833-46
125. Gill TH, Hauter F, Pelter MA. Conversions from captopril to lisinopril at a dosage ratio of 5:1 result in comparable control of hypertension. *Ann Pharmacother* 1996;30:7-11
126. Simons WR, Rizzo JA, Stoddard M, Smith ME. The costs and effects of switching calcium channel blockers: evidence from medicaid claims data. *Clin Ther* 1995;17:154-73
127. Lindgren-Furmaga EM, Schuma AA, Wolf NL. Cost of switching hypertensive patients from enalapril maleate to lisinopril. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:276-9
128. Hughes D, McGuire A. The direct costs to the NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12:533-7
129. McCombs JS, Nichol MB, Newman CM, Sclar DA. The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a medicaid population. *Med Care* 1994;32:214-26
130. Prasad N, Davey PG, Watson AD, Peebles L, MacDonald TM. Safe withdrawal of monotherapy for hypertension is poorly effective and not likely to reduce health-care costs. *J Hypertens* 1997;15:1519-26
131. Johannesson M, Agewall S, Hartford M, Hedner T, Fagerberg B. The cost-effectiveness of a cardiovascular multiple-risk-factor intervention programme in treated hypertensive men. *J Intern Med* 1995;237:19-26
132. Johannesson M, Fagerberg B. A health-economic comparison of diet and drug treatment in obese men with mild hypertension. *J Hypertens* 1992;10:1063-70
133. Johannesson M, Aberg H, Argréus L, Borgquist L, Jönsson B. Cost-benefit analysis of non-pharmacological treatment of hypertension. *J Intern Med* 1991;230:307-12
134. Logan AG, Milne BJ, Achber C, Campbell WP, Haynes B. Cost-effectiveness of a worksite hypertension treatment program. *Hypertension* 1981;3:211-8
135. Pierdomenico SD, Mezzetti A, Lapenna D, Guglielmi MD, Mancini M, Salvatore L, et al. 'White-coat' hypertension in patients with newly diagnosed hypertension: evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact on cost of health care. *Eur Heart J* 1995;16:692-7
136. Soghikian K, Casper SM, Fireman BH, Hunkeler EM, Hurley LB, Tekawa IS, et al. Home blood pressure monitoring. Effect on use of medical services and medical care costs. *Med Care* 1992;30:855-65
137. Johannesson M. The cost-effectiveness of hypertension treatment in Sweden: an analysis of the criteria for intervention and the choice of drug treatment. *J Hum Hypertens* 1996;10 (Suppl 2):S23-6
138. Laaser U, Wenzel H. Antihypertensive treatment in Germany, subjected to a cost-effectiveness analysis. *J Hum Hypertens* 1990;4:436-40
139. Nissinen A, Tuomilehto J, Kottke TE, Puska P. Cost-effectiveness of the North karelia hypertension program 1972-1977. *Med Care* 1986;24:767-80
140. Johannesson M, Borgquist L, Jönsson B, Rastam L. The costs of treating hypertension an analysis of different cut-off points. *Health Policy* 1991;18:141-50
141. Späth HM, Carrère MO, Fervers B, Philip T. Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a given health care system. Methodological approach and application to the French Health Care System. In press 1999;
142. Carrère MO, Launois R. Un modèle d'efficacité des traitements hypolipédémiantes avec intégration du

- cholestérol haute densité. Evaluation en matière de santé: concepts méthodes, pratiques. Lille: GRESGE; 1992.
143. Stason WB, Weinstein MC. Allocation of resources to manage hypertension. *N Engl J Med* 1977;296:732-9
144. Epstein AM, Begg CB, McNeil BJ. The effects of group size on test ordering for hypertensive patients. *N Engl J Med* 1983;309:464-8
145. Cardinale VA. Red book drug topics. In: Oradell NJ, editors. Medical Economics Book. 1987.
146. Weinstein MD; Stason WB. A policy perspective. Cambridge: Harvard University Press; 1976.
147. Weinstein MC, Coxson PG, Williams LW, Pass TM, Stason WB, Goldman L. Forecasting coronary heart disease incidence, mortality, and cost: the Coronary Health Disease Policy Model. *Am J Public Health* 1987;77:1417-26
148. The SOLVD Investigators. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) Rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1990;66:315-22
149. Fleg JL, Hinton PC, Lakatta EG, Marcus FI, Smith TW, Strauss HC. Physician utilization of laboratory procedures to monitor outpatients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1989;149:393-6
150. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration. Medicare program: fee schedule for physician services: final rule federal register (Addendum B). 1996 Available from [http://www hcfa gov](http://www.hcfa.gov)
151. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results of the MAPHY study. *JAMA* 1988;259:1976-82
152. Goldman L, Sita B, Cook EF, Rutherford JD, Weinstein MC. Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:152-7
153. Kawachi I, Malcolm LA. The cost-effectiveness of treating mild-to-moderate hypertension: a reappraisal. *J Hypertens* 1991;9:199-208
154. Johannesson M, Hedbrant J, Jönsson B. A computer simulation model for cost-effectiveness analysis of cardiovascular disease prevention. *Med Inform* 1991;16:355-62
155. Johannesson M, Dahlöf B, Lindholm LH, Ekblom T, Hansson L, Odéns A. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *J Intern Med* 1993;234:317-23
156. Johannesson M, Borquist L, Jönsson B. The cost of treating hypertension in Sweden: an empirical investigation in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 1991;9:155-60
157. Nilsson P, Kandell-Collen A, Lindholm LH. Care of hypertensives in Dalby: organization and health economic aspects. *J Hum Hypertens* 1993;7:551-4
158. Mills E, Thompson M. The economic cost of stroke in Massachusetts. *N Engl J Med* 1978;299:415-8
159. Levin LA, Jönsson B. Cost-effectiveness of thrombolysis: a randomized study of intravenous rt-PA in suspected myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992;13:2-8
160. Olsson G, Levin LA, Rehnqvist N. Economic consequences of postinfarction prophylaxis with β -blockers: cost effectiveness of metropol. *BMJ* 1987;294:339-42
161. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Stroke. Stockholm: SBU; 1993.
162. American druggist blue book, 1988-9, 1989-90, 1990-91, 1991-92, 1992-93, 1994 annual editions. New York: Hearst; 1999.
163. Agewall S, Fagerberg B, Samuelsson O, Persson B, Andersson OK, Wikstrand J. Multiple cardiovascular risk factor intervention in treated hypertensive men: what can be achieved? *Nutr Metab Cardiovasc* 1993;3:128-35
164. Agewall S, Wikstrand J, Samuelsson O, Persson B, Andersson OK, Fagerberg B. The efficacy of multiple risk-factor intervention in treated hypertensive men during long-term follow-up. *J Intern Med* 1994;236:63
165. Berglund A, Andersson OK, Berglund G, Fagerberg B. Antihypertensive effect of diet compared with drug treatment in obese men with mild hypertension. *BMJ* 1989;299:480-5
166. Fagerberg B, Berglund A, Andersson OK, Berglund G, Wikstrand J. Cardiovascular effects of weight reduction versus antihypertensive drug treatment: a comparative, randomized, 1-year study of obese men with mild hypertension. *J Hypertens* 1991;9:431-9
167. Statistiska Centralbyran. Statistical yearbook 1990. Stockholm: Statistiska Centralbyran; 1999.

168. Aberg H, Tibblin G. Addition of non-pharmacological methods of treatment in patients on antihypertensive drugs: results of previous medication, laboratory tests and life quality. *J Intern Med* 1989;226:39-46

169. Tibblin G, Aberg H. Non-pharmacological treatment of hypertension in two steps. 1-year report from eight health centres. *Acta Med Scand* 1987;714:105-12

170. Organisation of Economic Development and Cooperation. National Accounts. Volume I. Main aggregates. Paris: OCDE; 1999.