

RAPPORT TECHNIQUE

**Évaluation de la persistance aux
médicaments antihypertenseurs
lors de leur première dispensation**

Juillet 2011

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

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

Sommaire

Sommaire	3
Synthèse	5
1. Objectif	5
2. Méthodes	5
3. Résultats	5
3.1. Description des populations à l'étude.....	5
3.2. Description de la population 3.....	6
3.3. Analyse comparatives univariées.....	6
3.4. Analyse comparatives multivariées.....	7
Conclusion	10
Introduction	11
1. Objectifs de l'étude	11
2. Méthodologie	11
3. Définitions	11
3.1. Période de suivi	11
3.2. Populations d'analyse	11
3.3. Consommation de médicaments.....	12
3.4. Caractéristiques patients	12
3.5. Statut prévention primaire ou secondaire.....	13
3.6. Prescripteurs du traitement antihypertenseur.....	13
3.7. Critères d'évaluation	13
3.8. Analyse descriptive	14
3.9. Analyses comparatives sur la population 3	14
4. Résultats	15
4.1 Effectifs des populations	15
4.2 Description et comparaison des populations.....	17
4.3 Analyse descriptive des différentes populations d'analyse.....	21
4.4 L'analyse comparative des sous-populations selon le statut cardiovasculaire.....	23
4.5 Description de la stratégie thérapeutique de première intention.....	24
4.6 Description des modifications de traitements selon la stratégie thérapeutique initiale	30
4.7 Observance sur la durée de persistance de la première thérapeutique.....	36
4.8 Analyse selon les classes thérapeutiques détaillées (pour les monothérapies) en primo dispensations en population 3 et en sous-populations selon le statut cardiovasculaire ...	37
4.9 Analyses comparatives multivariées	51

Annexe.....	67
Étude des patients décédés	67
RAPPEL : Bases de données de l'assurance maladie.....	70
Listings.....	73
Résultats annexes - Premiers événement survenu –persistance du traitement initial	77
Résultats complémentaires	81

Synthèse

1 Objectif

L'objectif principal de cette étude est de répondre à la question : la persistance et l'observance des diurétiques thiazidiques est-elle comparable à celle des autres classes thérapeutiques ?

En second lieu, cette étude permet de décrire les habitudes actuelles de prescription en termes de primo dispensation du traitement antihypertenseur selon les caractéristiques cardiovasculaires des patients. Une comparaison des classes thérapeutiques de primo dispensation entre elles, tant du point de vue de l'observance que de la persistance a clos cette étude.

2 Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie.

La population d'analyse (population N° 3) est celle des bénéficiaires de l'EGB adultes (âge \geq 18 ans), avec au moins deux achats d'un médicament antihypertenseur en 2008 sur une période d'un an après la primo dispensation, chez qui aucun achat d'antihypertenseur n'est intervenu dans l'année précédant la première délivrance ; avec une monothérapie ou une bithérapie fixe ou libre.

Les comparaisons univariées s'effectuent au moyen d'un test de χ^2 . La comparaison de la persistance du traitement antihypertenseur selon les stratégies thérapeutiques initiales s'effectue au moyen d'un modèle de Cox permettant d'intégrer des covariables d'analyse liées à la persistance en univarié. La variable de censure est le décès. L'analyse de l'observance selon la stratégie thérapeutique initiale s'effectue au moyen d'une régression logistique ajustée sur les covariables liées à l'observance en univarié.

Toute liaison dont le test de signification donne une probabilité $p \leq 0,05$ est considérée comme significative.

3 Résultats

3.1 Description des populations à l'étude

Près de 85 000 (84 369) bénéficiaires de l'EGB ont eu au moins un achat remboursé d'un médicament antihypertenseur au cours de l'année 2008.

La population en primo dispensation (bénéficiaires chez qui aucun achat d'antihypertenseur n'est intervenu dans l'année précédant la première délivrance) est de 10 039 et représente près de 12% de la population sous antihypertenseur en 2008.

Près de 29% (2 931/10 039) des bénéficiaires en primo dispensation n'ont qu'un seul achat sur la période de suivi.

Sur les 7 108 bénéficiaires en primo dispensation avec au moins deux achats sur la période de suivi ou au moins un ayant couvert la période jusqu'au décès.

6 924 (97%) sont sous monothérapie ou bithérapie fixe ou libre (population N°3). Parmi ceux-ci :

5 684 (82%) sont en prévention primaire (probable) et 1 240 (18%) en prévention secondaire ; c'est à dire avec une exonération du ticket modérateur pour une affection cardiovasculaire de longue durée (ALD) ou un traitement en cardiologie.

Parmi les bénéficiaires déclarés en prévention primaire, 4 189 (74%) n'ont ni diabète, ni dyslipidémie au regard de leur traitement médicamenteux et/ou de leur déclaration en ALD pour le diabète.

Parmi les 6 924 bénéficiaires de la population N° 3, 322 (4,7%) sont décédés dans les trois années au maximum qui ont suivi leur primo dispensation dont 224 (2,2%) au cours du suivi d'un an.

Les bénéficiaires avec un seul achat d'antihypertenseur au cours du suivi sont plus des femmes (69% vs 56%) plus jeunes de dix ans (47 ± 18 vs 57 ± 16 ans) par rapport à la population 3.

3.2 Description de la population 3

Cette population comprend 6 924 individus âgés de 57 ans \pm 16 ans, masculin pour 43% d'entre eux. Parmi ceux-ci, 1 240 (18%) sont en prévention secondaire ; ces bénéficiaires sont âgés de 65 \pm 15 ans et il s'agit d'hommes pour 54% d'entre eux. Pour les 5 684 (82%) de ces bénéficiaires en prévention primaire, 1 495 (26%) ont un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur [âge = 60 \pm 13 ans, 50% d'hommes] et 4 189 (74%) n'ont ni diabète ni dyslipidémie.

Les taux de décès enregistrés au sein de ces populations diffèrent de manière significative, avec près de 9% de décès enregistrés dans la population en prévention secondaire, 3,5% en prévention primaire avec FRCV et 3,8% en prévention primaire sans FRCV pour un taux global de 4,7%.

3.3 Analyse comparatives univariées

3.3.1 Caractéristiques selon le statut cardiovasculaire

Les patients en prévention primaire sans FRCV sont les plus jeunes (53 ± 15 ans) en comparaison des bénéficiaires en prévention primaire avec FRCV (60 ± 13 ans) ainsi qu'en regard de la population en prévention secondaire (65 ± 13 ans). La proportion d'hommes va également crescendo avec 38% en prévention primaire sans FRCV, 50% en prévention primaire avec FRCV et 54% en prévention secondaire. La prescription initiale est hospitalière dans 25% des cas en prévention secondaire et 10% dans les deux autres cas. Par rapport aux bénéficiaires en prévention primaire (probable), les bénéficiaires en prévention secondaire sont suivis plus fréquemment par plus de 2 prescripteurs; ils sont également plus souvent insuffisants rénaux (0,73% vs 0,13%, 0,17%), plus souvent traités par des antithrombotiques (62% vs 20%, 7%), avec un taux de décès plus important (9% vs 3,5%, 3,8%), alors que le taux de CMU-c y est moins important (6% vs 8% et 9%)¹.

3.3.2 Analyse comparatives des sous-populations cardiovasculaires selon la stratégie thérapeutique initiale

La répartition des stratégies thérapeutiques antihypertensives selon les sous populations cardiovasculaires est significativement différente ($p < 0,0001$), avec notamment, 18% des patients en prévention secondaire sous bithérapie libre et seulement 2,7% à 3,5% en prévention primaire respectivement sans et avec FRCV, au détriment de la monothérapie retrouvée chez seulement 77% des patients en prévention secondaire, pour 89% et 86% en prévention primaire respectivement sans et avec FRCV.

3.3.3 Persistance et observance selon les sous-populations cardiovasculaires

Environ 23% des patients en prévention secondaire sont restés sous le même traitement pendant au moins un an et 76% sont restés sous traitement antihypertenseur quel que soit celui-ci pendant cette période, pour respectivement 20% et 71% en prévention primaire avec FRCV et 14% et 60% en prévention primaire sans FRCV. Ces différences sont significatives ($p < 0,001$).

Près de 69% des patients en prévention secondaire ont un MPR sur leur traitement initial supérieur à 0,80, pour 66% en prévention primaire avec FRCV et 59% en prévention primaire sans FRCV. Ces différences sont significatives ($p < 0,001$).

¹ Il existe un biais de sélection sur cette dernière variable dans ce groupe en prévention secondaire plus souvent retraités ce qui rend souvent l'accès à la CMU-c caduque,

3.3.4 Persistance et observance selon les stratégies thérapeutiques initiales dans chacune des sous-populations cardiovasculaires

Concernant l'écart observable selon les différentes stratégies thérapeutiques initiales, quels que soient les sous groupes, la bithérapie libre semble donner de meilleurs indicateurs de persistance et d'observance que la monothérapie, la bithérapie à faible dose ou la bithérapie fixe.

3.3.5 Description des stratégies thérapeutiques détaillées

Globalement, la répartition des traitements lors de la primo dispensation est la suivante :

- antihypertenseurs centraux et périphériques : 2%,
- diurétiques épargneurs du potassium : 3%,
- bithérapie fixe : 4%,
- bithérapie faible dose : 5%,
- bithérapie libre : 6%,
- Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse à égalité : 7%,
- IEC : 11%,
- Ica : 12%,
- ARAlI : 20%,
- Bêta bloquants : 23%.

3.3.6 Comparaisons des stratégies thérapeutiques détaillées selon le statut cardiovasculaire

Selon les sous-populations, l'ordre de répartition des classes thérapeutiques sont différentes ($p < 0,0001$).

- **En prévention secondaire**, les plus fréquents sont les bêtabloquants (23%), les bithérapies libres (18%), les IEC (13%), les ARA II (12,5%), les inhibiteurs calciques (12%), et les diurétiques de l'anse (10%).
- **En prévention primaire avec FRCV**, sont dispensés en premier lieu, les ARA II (28%) puis les IEC (18%) et les bêta bloquants (15%).
- **En prévention primaire sans FRCV**, les plus fréquemment retrouvés sont les bêtabloquants (27%), les ARA II (20%), les Ica (14%).

De façon significative, les diurétiques de l'anse sont presque deux fois plus prescrits en prévention secondaire (10%) qu'en prévention primaire (6%), Les diurétiques thiazidiques sont plus fréquemment instaurés en première intention chez les patients en prévention primaire sans FRCV (8%) et avec FRCV (7%) que chez les patients en prévention secondaire (3%).

Synthèse - analyse univariées -

Les indicateurs de persistance et d'observance sont plus mauvais en prévention primaire sans FRCV qu'en prévention primaire avec FRCV ou en prévention secondaire.

Les patients dont le traitement antihypertenseur a été initié par une bithérapie libre présentent de meilleures performances en termes d'observance et de persistance quels que soient les sous-groupes cardiovasculaires.

Les classes thérapeutiques diffèrent selon le statut cardiovasculaire, mais globalement les plus dispensés sont les bêtabloquants et les ARAlI.

3.4 Analyse comparatives multivariées

3.4.1 Analyse comparative multivariée de la persistance au traitement antihypertenseur

- Dans la population 3 globalement

Caractéristiques patients

- Être âgé de plus de 70 ans augmente la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur pendant au moins un an de 7% [1%-13%].

- Être de sexe masculin l'augmente de 12% [7% - 16%]
- Être affilié à la CMU-c diminue cette probabilité de 35% [23% - 47%].
- Être en prévention secondaire augmente la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur de 10% [3%-16%]).
- Être en prévention primaire avec un autre FRCV augmente cette probabilité de 6% [<1%-12%]).

Stratégie médicamenteuse initiale – par rapport aux diurétiques thiazidiques

- Les molécules qui diminuent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont : Les diurétiques épargneurs potassiques : 47% (27% - 71%) ; Les diurétiques de l'anse : 52% (36% - 70%) ; Les Bêtabloquants : 7% (0,4% - 15%).
- Celles qui augmentent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont : Les IEC : 11% (3% - 18%) ; Les ARA II : 13% (7% - 19%) ; Les bithérapies faibles doses : 13 % (2% - 23%).

■ En prévention primaire sans FRCV

Caractéristiques patients

- Être âgé de plus de 70 ans augmente la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur pendant au moins un an de 14% [5%-21%].
- Être de sexe masculin l'augmente de 11% [5% - 17%].
- Être à la CMU-c augmente diminue cette probabilité de 38% [24% - 54%].
- Un nombre de prescripteurs supérieur à 2 augmente cette probabilité de 24% [16%-32%]

Stratégie médicamenteuse initiale – par rapport aux diurétiques thiazidiques

- les molécules qui diminuent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont: Les diurétiques épargneurs potassiques : 38% (16% - 65%) ; Les diurétiques de l'anse : 42% (23% - 63%).
- Celles qui augmentent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont : Les IEC : 19% (9% - 28%) ; Les ARA II : 20% (12% - 25%) ; Les bithérapies faibles doses : 21% (9% - 32%) ; Les bithérapies fixes : 22% (8% - 34%).

3.4.2 Analyse comparative multivariée de l'observance sur la période de persistance du traitement antihypertenseur initial.

■ Dans la population 3 globalement

Le décès (40% [10% - 77%]) et l'affiliation à la CMU-c (43% [20% - 70%]) augmentent la probabilité d'une mauvaise observance. En revanche, diminuent la probabilité d'une mauvaise observance, l'origine hospitalière de la prescription (26% [13% - 37%]), le fait d'avoir eu plus de 2 prescripteurs au cours du suivi (32% [19% - 42%]), le fait d'être en prévention secondaire (28% [17% - 38%]) et le fait d'avoir au moins un FRCV en plus de l'hypertension artérielle (23% [13% - 33%]).

Sur le plan thérapeutique, toutes les stratégies thérapeutiques diminuent la probabilité d'une mauvaise observance par rapport aux diurétiques thiazidiques:

- ICa 59% [50% - 66%]
- centraux ou périphériques 57% [38% - 70%]
- ARAII 56% [48% - 63%]
- bithérapie libre 55% [41% - 65%]
- bithérapie faible dose 53% [38% - 64%]
- IEC 49% [38% - 58%]
- bithérapie fixe 39% [20% - 54%]
- bêtabloquant 25% [13% - 36%]

Aucune différence n'a été mise en évidence avec les diurétiques épargneurs potassique et diurétiques de l'anse.

L'affiliation à la CMU-c s'est révélée prédictive d'une probabilité de plus mauvaise observance dans tous les cas de figure, qu'il s'agisse de la prévention secondaire (79% [10% - 191%]), de la prévention primaire avec FRCV (65% [13% - 142%]) ou sans FRCV (31% [6% - 63%]).

L'origine hospitalière de la prescription est liée à une diminution de la probabilité de mauvaise observance, avec 40% [19% - 56%] en prévention secondaire, et 27% [8% - 41%] en prévention primaire sans FRCV. La liaison n'est pas significative dans le sous-groupe des bénéficiaires en prévention primaire avec FRCV.

Qu'elles que soient les sous-populations, le fait d'avoir eu plus de deux prescripteurs du traitement antihypertenseurs différents au cours du suivi est lié à une diminution de la probabilité de mauvaise observance de 37% [15% - 53%] en prévention secondaire, de 42% [12% - 61%] en prévention primaire avec FRCV et de 28% [10% - 42%].

D'un point de vue stratégies thérapeutiques, les diurétiques épargneurs potassiques et diurétiques de l'anse augmentent la probabilité de mauvaise observance par rapport aux diurétiques thiazidiques de respectivement 90% [28% - 182%] et 57% [17% - 110%] en prévention secondaire, de 154% [46% - 341%] et 154% [62% - 300%] en prévention primaire avec FRCV (s'y ajoutent les bêtabloquants 66% [23% - 125%]), En prévention primaire sans facteur de risque ou ne retrouve plus que les diurétiques de l'anse (33% [2% - 74%]).

De même que lors de l'analyse de la persistance, il n'y a qu'en prévention primaire sans FRCV que l'on retrouve des molécules qui diminuent la probabilité de mauvaise observance par rapport aux diurétiques thiazidiques, Il s'agit de :

- ICa 52% [41% - 61%]
- ARAII 44% [34% - 53%]
- Centraux ou périphériques 39% [10% - 59%]
- Bithérapie faible dose 38% [15% - 54%]
- IEC 25% [6% - 41%]

Synthèse analyse multivariée

Sur l'ensemble de la population et en prévention primaire sans FRCV, la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur pendant au moins un an est supérieure à celle des diurétiques thiazidiques en cas de primo dispensation par IEC, ARA II, bithérapies faibles doses (ou fixes mais seulement en prévention primaire sans FRCV). Dans tous les cas, la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur est supérieure avec les diurétiques thiazidiques en comparaison des autres diurétiques (épargneurs potassiques ou de l'anse). L'affiliation à la CMU-c est également liée à une plus forte probabilité de mauvaise observance et également une probabilité de persistance moindre.

L'origine hospitalière de la prescription et le fait d'être suivi par plus de deux médecins sont liés à une augmentation de la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur pendant au moins un an et à une diminution de probabilité de mauvaise observance.

L'initiation d'un traitement antihypertenseur par un diurétique thiazidique est liée à une probabilité plus forte de mauvaise observance par rapport aux autres stratégies thérapeutiques sauf par d'autres types de diurétiques.

3.4.3 Analyses comparatives des différentes classes thérapeutiques entre elles sur le plan de la persistance globale du traitement anti hypertenseur

- Une analyse par la méthode des contrastes des différentes modalités de traitement avec ajustement aux principales covariables pertinentes a été effectuée dans la population 3.
- Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les ARAII et les IEC sur le plan de la persistance globale du traitement antihypertenseur.
- En revanche, ARAII et IEC s'avèrent meilleures sur le plan de la probabilité de la persistance à un an que les bêtabloquants et les ICA ainsi que l'ensemble des diurétiques.

- Concernant les bithérapies fixes ou faible dose, leurs probabilités de persistance s'avèrent meilleures que celle observée sous bêtabloquant et celles des diurétiques quels qu'ils soient.
- La bithérapie libre quand à elle fédère une probabilité de persistance supérieure à celle observée avec les diurétiques de l'anse ou épargneurs potassiques. Aucune autre différence n'a été mise en évidence. Ce résultat indique, en contraste avec les résultats des analyses univariées, que le jeu des caractéristiques patients, telles l'âge et le sexe, avec le statut cardiovasculaire de ces mêmes patients intervient plus sur la persistance globale du traitement antihypertenseur que le fait même d'une primo dispensation par une bithérapie libre.

Conclusion

1. Les résultats de cette étude montrent que la prise du traitement antihypertenseur est en règle générale mauvaise. En effet, sur un an, l'achat d'un antihypertenseur est unique dans 30% des cas. Sur les 70% des patients avec au moins deux achats sur un an, la fréquence d'un arrêt définitif oscille entre 30% et 40%. La probabilité d'être encore sous traitement au bout d'un an ajustée aux différents facteurs influençant la persistance varie de 25% à 45% (si l'on ne tient pas compte des diurétiques de l'anse ou épargneurs potassiques).
2. La persistance et l'observance d'une initiation d'un traitement antihypertenseur par diurétiques thiazidiques sont moins bonnes que celles observées sous les autres classes thérapeutiques. Mais ceux-ci ne représentent que 7% des primo dispensations.
3. Concernant ces indicateurs, les ARAII et le IEC, semblent les meilleurs par rapport aux autres classes thérapeutiques.
4. L'origine hospitalière de la prescription de la primo dispensation ainsi que le fait d'être suivi par plus de deux médecins sur un an augmente la probabilité de demeurer sous traitement antihypertenseur et diminue la probabilité de mauvaise observance.
5. Le fait d'être affilié à la CMU-c reste lié à une plus mauvaise observance et persistance sur un an. En revanche, ce facteur ne semble pas avoir d'influence sur la stratégie thérapeutique initiale.

Introduction

Ce travail s'inscrit dans le cadre plus général de l'évaluation de la classe des antihypertenseurs dans la prise en charge de l'hypertension essentielle selon une approche médico-économique.

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de répondre à la question : la persistance et l'observance des diurétiques thiazidiques est-elle comparable à celle des autres classes thérapeutiques ?

En second lieu, cette étude permet de décrire les habitudes actuelles de prescription en termes de primo dispensation du traitement antihypertenseur selon les caractéristiques cardiovasculaires des patients. Une comparaison des classes thérapeutiques de primo dispensation entre elles, tant du point de vue de l'observance que de la persistance a clos cette étude.

2. Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB, voir définition en annexe) de l'assurance maladie. Les données de consommations de soins de ces patients sont enregistrées mensuellement dans les bases de données des caisses primaires d'assurance maladie et, une fois anonymisées, centralisées dans la base nationale. Une extraction de ces données a été réalisée pour effectuer cette analyse.

3. Définitions

3.5 Période de suivi

La consommation de médicaments antihypertenseurs des bénéficiaires est suivie pendant un an (365 jours) après la première date d'achat d'un médicament antihypertenseur en 2008 (primo dispensation). La date de fin de suivi est calculée en ajoutant 365 jours à la date de primo dispensation. Toutefois, en cas de décès, la date de fin de suivi est la date de décès².

3.6 Populations d'analyse

La population initiale est celle des patients adultes (âge ≥ 18 ans) chez qui un médicament antihypertenseur (DCI des médicaments fournie en annexe 1) a été dispensé au moins une fois au cours de l'année 2008 dont la consommation de soins peut être suivie pendant au moins un an après la première date de dispensation de 2008.

- **La population 1**, issue de la population initiale, ne retient que les patients en primo dispensation (patients chez qui aucun achat d'antihypertenseur n'est intervenu dans l'année précédant la première délivrance), avec un seul achat au cours du suivi, sauf en cas de décès si la dispensation initiale couvre la période jusqu'au décès³.
- **La population 2**, issue de la population initiale concerne les patients en primo dispensation (patients chez qui aucun achat d'antihypertenseur n'est intervenu dans l'année précédant la première délivrance), avec au moins deux achats au cours du suivi ou en cas de décès lorsque la dispensation initiale couvre la période jusqu'au décès.
- **La population 3**, issue de la population 2 concerne les patients avec une monothérapie ou une bithérapie fixe (en distinguant la bithérapie faible dose) ou libre.

² Ceci évitera de déclarer non persistant un patient parce qu'il est décédé avant sa date théorique de fin de suivi

³ A raison de 1 comprimé par jour

3.7 Consommation de médicaments

▪ Dispensation de médicaments

Le patient « consommant » en termes de médicaments est défini par une dispensation à au moins deux dates différentes dans la période de temps définie entre la date de primo dispensation du traitement antihypertenseur et la date calculée de fin de suivi.

Les différents traitements cardiovasculaires identifiés sont les antidiabétiques (oraux ou injectables), les hypolipémiants, les antithrombotiques (les antiagrégants plaquettaires, les antivitamines K et les héparines) ainsi que les autres médicaments en cardiologie dont la liste est fournie en annexe.

▪ Arrêts du traitement médicamenteux

Les arrêts de traitements concernent les patients déclarés « consommateurs ».

Est déclaré en arrêt partiel un patient pour qui, au moins une fois, un achat de traitement est enregistré à une date dépassant de 14 jours la date théorique de réapprovisionnement estimée, sur la base de 1 comprimé par jour, d'après le nombre de comprimés fourni au dernier achat.

Est déclaré en arrêt définitif un patient pour qui le dernier achat de traitement enregistré n'a pas fourni le nombre de comprimés nécessaire à couvrir la période jusqu'à la fin de suivi.

▪ Modifications du traitement médicamenteux

La modification thérapeutique totale est définie par un changement total de la prescription initiale.

La modification thérapeutique partielle est définie par l'ajout ou le retrait d'au moins une molécule à la molécule initiale.

Le fait que l'arrêt partiel soit suivi d'une reprise du même traitement ou non sera décrit comme reprise sans ou avec modification (sans distinguer entre modification totale ou partielle).

▪ Ordre de survenue des différents types de modifications de traitement

Une variable calculée appelée « événement survenu » indiquera lequel des événements est intervenu en premier, parmi l'arrêt définitif, l'arrêt partiel avec ou sans modification et la modification ou l'absence de modification.

3.8 Caractéristiques patients

L'âge, le sexe ainsi que le statut CMU-c seront décrits.

▪ Patients atteints de maladies cardiovasculaires

Les patients pour qui une ALD pour maladie cardiovasculaire (AVC, artériopathie, insuffisance cardiaque, HTA, maladie coronarienne) a été déclarée au moins une fois avant le 31 décembre 2008 sont considérés comme atteints d'une maladie cardiovasculaire. La liste des codes diagnostics de ces patients est fournie en annexe.

▪ Patients en insuffisance rénale

Les patients pour qui une ALD pour insuffisance rénale a été déclarée au moins une fois avant le 31 décembre 2008 ou bien pour qui un traitement de suppléance à type de dialyse rénale ou bien de greffe rénale (ou encore de suivi de greffe rénale) ont été remboursés avant le 31 décembre 2008 sont considérés comme atteints d'une insuffisance rénale.

▪ Patients diabétiques

Les patients pour qui une ALD pour diabète a été déclarée au moins une fois avant le 31 décembre 2008 ou bien identifiés comme consommateurs un traitement antidiabétique dans l'année de primo dispensation sont considérés comme diabétiques.

- **Patients dyslipidémiques**

Les patients identifiés comme consommants un traitement hypolipémiant dans l'année de primo dispensation sont considérés comme dyslipidémiques.

- **Patients décédés**

Le patient décédé après la date de primo dispensation est identifié comme patient « décédé ».

Le patient dont le décès est notifié entre la date de primo dispensation et la date calculée de fin de période de suivi est déclaré comme patient « décédé durant le suivi ».

3.9 Statut prévention primaire ou secondaire

- **Patient en prévention secondaire**

Tout patient atteint de maladie cardiovasculaire, ou consommant un autre traitement en cardiologie tel que défini en annexe, est considéré comme en prévention secondaire.

- **En prévention primaire « probable » avec facteur de risque cardiovasculaire « majeur »**

Tout patient non identifié en prévention secondaire et défini comme diabétique ou dyslipidémique est considéré comme étant en prévention primaire avec facteur de risque cardiovasculaire majeur.

- **En prévention primaire « probable » sans facteur de risque cardiovasculaire « majeur »**

Tout patient non identifié en prévention secondaire et ne présentant ni un diabète ni une dyslipidémie est considéré comme étant en prévention primaire sans autre facteur de risque cardiovasculaire majeur que l'hypertension artérielle.

3.10 Prescripteurs du traitement antihypertenseur

- **Origine de la prescription (Ville/hôpital)**

On distingue le type de première prescription selon que celle-ci provienne d'un établissement de santé ou d'un professionnel de santé libéral.

- **Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année**

Le nombre de praticiens prescripteurs différents observé sur l'année de suivi sera comptabilisé.

- **Les classes thérapeutiques du traitement antihypertenseur**

Les classes thérapeutiques analysées sont d'abord déclinées en termes de monothérapie, bithérapie fixe à faible dose, fixe (autre) ou libre. Puis les monothérapies sont détaillées en IEC, sartans, diurétiques thiazidiques, de l'anse ou épargneurs potassiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, centraux ou périphériques (regroupés).

3.11 Critères d'évaluation

- **Persistance**

Indicateur 1 : proportion de patients encore sous le même traitement antihypertenseur 12 mois après la primo dispensation.

Indicateur 2: proportion de patients encore sous un traitement antihypertenseur à 12 mois.

Indicateur 3 : délai entre la date de primo dispensation et l'arrêt définitif du traitement antihypertenseur si arrêt définitif.

▪ Observance

Indicateur 1 : Pourcentage de patients observants (avec un MPR⁴>0,80) sur la période de persistance du premier traitement dispensé.

3.12 Méthode statistique

3.12.1 Analyse descriptive

Cette analyse est réalisée à l'aide du logiciel SAS® V9,1.

Les caractéristiques des patients sont décrites sur l'ensemble des 4 populations.

Les taux de persistance et d'observance sont décrits sur la population 3, en fonction de la stratégie thérapeutique initiale (monothérapie ; bithérapie faible ; bithérapie libre ; bithérapie fixe).

Les caractéristiques des patients selon les stratégies thérapeutiques initiales sont décrites sur la population 3. Elles sont également décrites selon les cinq sous populations que sont :

- Les patients de la population 3 dans son ensemble.
- Les patients décédés (mis en annexe).
- Les patients en prévention secondaire.
- Les patients en prévention primaire avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (FRCV) majeur autre que l'HTA (c'est à dire diabète et dyslipidémie).
- Les patients en prévention primaire sans FRCV majeur autre que l'HTA.

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

3.12.2 Analyses comparatives sur la population 3

Toute liaison dont le test de signification donne une probabilité $p \leq 0,05$ est considérée comme significative.

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

Une première comparaison est effectuée entre les populations avec un seul achat sur la période de suivi et celle en ayant au moins deux.

Par ailleurs une comparaison des caractéristiques des patients selon les stratégies thérapeutiques initiales déclinées en monothérapie, bithérapie faible dose, bithérapie fixe ou libre est fournie.

Les populations et sous-populations analysées sont les suivantes :

- Population 3 dans son ensemble,
- Sous – population des décédés (en annexe),
- Sous-population des bénéficiaires en prévention secondaire,
- Sous-population des bénéficiaires en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaires (diabète ou dyslipidémie),
- Sous-population des bénéficiaires en prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV).

3.12.3 Comparaisons univariées

Les comparaisons portent sur l'observance du premier traitement dispensé et la persistance du traitement antihypertenseur à 12 mois selon les caractéristiques patients et selon la stratégie thérapeutique initiale sur la population 3 et les sous-populations définies plus hauts.

⁴ Medical possession ratio : Rapport du nombre de comprimés fourni sur le nombre de jour de consommation

3.12.4 Comparaisons multivariées

■ Analyse de la persistance

- Des courbes actuarielles, ajustée sur les variables liées à la persistance du traitement antihypertenseur, selon la stratégie thérapeutique initiale détaillée sont fournies globalement et pour chacune des sous-populations.
- La comparaison de la persistance du traitement antihypertenseur globalement, est effectuée au moyen d'un modèle de Cox permettant d'intégrer des covariables d'analyse. La variable de censure est le décès.
- Les caractéristiques des patients tels l'âge en deux classes (≤ 70 ans / > 70 ans), le sexe (0=Femme, 1=homme), le fait d'avoir eu recours à la CMU-c au cours de l'année 2008(1) ou non (0), le type de prescription initiale (hospitalière=1 ou non=0), le nombre de prescripteurs différents sur la période de suivie (plus de deux = 1, sinon 0), le fait d'être en prévention secondaire (1) ou non (0), le fait d'avoir un facteur de risque cardiovasculaire en plus de l'HTA (1) ou non, le fait d'être décédé (1) ou non (0) ont été introduites dans les modèles selon leur degré de significativité. Ces variables ont été forcées dans le modèle au contraire des variables caractérisant le traitement antihypertenseur initial introduites sous la forme de « Dummy » variables, avec comme traitement de référence le traitement par un diurétique thiazidique. Elles ont été analysées par un modèle de régression pas à pas.

■ Analyse de l'observance

- L'analyse de l'observance en fonction de la stratégie thérapeutique initiale détaillée s'effectue au moyen d'une régression logistique pas à pas ajustée sur les covariables liées à l'observance.

4 Résultats

4.1 Effectifs des populations

4.1.1 Analyse des effectifs et répartition des bénéficiaires au sein des populations d'analyse prédéfinies

84 369 bénéficiaires ont été sélectionnés au sein de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) sur les critères suivants :

- bénéficiaire sélectionné dans l'échantillon au moins un an avant la primo dispensation.
- dont la consommation de soins pouvait être suivie au moins un an après la première date de dispensation enregistrée en 2008.
- bénéficiaires adultes (âge ≥ 18 ans)
- avec un médicament antihypertenseur acheté (et remboursé) au moins une fois au cours de l'année 2008.

La population en primo dispensation (bénéficiaires chez qui aucun achat d'antihypertenseur n'est intervenu dans l'année précédant la première délivrance) est de 10 039 et représente près de 12% de la population sous antihypertenseur en 2008.

29% (2 931/10 039) des bénéficiaires en primo dispensation n'ont qu'un seul achat sur la période de suivi, Parmi ces bénéficiaires, 107 sont décédés (3,7%) dont 48 (1,6%) durant la période de suivi.

Sur les 7 108 bénéficiaires en primo dispensation avec au moins deux achats sur la période de suivi ou au moins un ayant couvert la période jusqu'au décès :

- 6 924 (97%) sont sous monothérapie ou bithérapie fixe ou libre (Population 3)
 - 5 684 (82%) de ces bénéficiaires sont en prévention primaire (probable) et 1 240 (18%) sont en prévention secondaire (c'est à dire avec une ALD déclarée pour une

maladie cardiovasculaire (voir listing en annexe) ou un traitement en cardiologie (voir listing en annexe)).

- Parmi les bénéficiaires déclarés en prévention primaire, 4 189 (74%) n'ont pas de diabète ni de dyslipidémie au regard de leur traitement médicamenteux ou de leur déclaration en ALD pour le diabète.
- 6 538 (92%) sont sous monothérapie ou bithérapie fixe
 - 5 521 (84%) de ces bénéficiaires sont en prévention primaire (probable) et 1 017 (16%) sont en prévention secondaire.
 - Parmi les bénéficiaires en prévention primaire, 4 078 (74%) n'ont pas de diabète ni de dyslipidémie au regard de leur traitement médicamenteux ou de leur déclaration en ALD pour le diabète.
- 6 275 (88%) sont sous monothérapie ou bithérapie faible dose
 - 5 288 (84%) de ces bénéficiaires sont en prévention primaire (probable) et 987(16%) sont en prévention secondaire.
 - Parmi les bénéficiaires en prévention primaire, 3 912 (74%) n'ont pas de diabète ni de dyslipidémie au regard de leur traitement médicamenteux ou de leur déclaration en ALD pour le diabète.

4.1.2 Description des taux de décès

Parmi les 84 369 bénéficiaires ayant eu au moins un achat remboursé d'un médicament antihypertenseur, 5 862 bénéficiaires (7%) sont décédés entre 2008 et 2010, et 1966 (2,3%) sont morts durant la période de suivi.

Parmi les 10 039 bénéficiaires en primo dispensation :

- 446 bénéficiaires (4,4%) sont décédés entre 2008 et 2010 et 224 (2,2%) sont morts durant la période de suivi.
- Parmi les 2 931 bénéficiaires en primo dispensation avec un seul achat au cours de la période de suivi, 107 bénéficiaires (3,7%) sont décédés entre 2008 et 2010 et 48 (1,6%) sont morts durant la période de suivi.
- Sur les 7 108 bénéficiaires en primo dispensation avec plus d'un achat au cours de la période de suivi, 339 bénéficiaires (4,8%) sont décédés entre 2008 et 2010 et 176 (2,5%) sont morts durant la période de suivi.

Tableau 1. Populations - effectifs

		N	% pop	Nb DCD	% DCD /pop	Nb DCD dans l'année de suivi	% DCD dans l'année de suivi/pop
Population	Avec au moins un achat d'un antihypertenseur dans l'année 2008	84 369	100%	5 862	6,95%	1 966	2,33%
Population	en primo dispensation	10 039	11,90%	446	4,44%	224	2,23%
Pop 1	Avec un seul achat	2 931	29,20%	107	3,65%	48	1,64%
Pop 2	Avec au moins 2 achats au cours du suivi	7 108	70,80%	339	4,77%	176	2,48%
Pop 3	Avec monothérapie, bithérapie fixe ou libre	6 924	97,41%	322	4,65%	166	2,40%
	En prévention secondaire	1 240	17,91%	111	8,95%	46	3,71%
	En prévention primaire	5 684	82,09%	211	3,71%	120	2,11%
	Avec facteur de risque CV	1 495	26,30%	52	3,48%	30	2,01%
	Sans Facteur de risque CV	4 189	73,70%	159	3,80%	90	2,15%
Pop 4	Avec monothérapie ou bithérapie faible dose ou bithérapie fixe	6 538	91,98%	277	4,24%	141	2,16%
	En prévention secondaire	1 017	15,56%	93	9,14%	38	3,74%
	En prévention primaire	5 521	84,44%	184	3,33%	103	1,87%
	Avec facteur de risque CV	1 443	26,14%	46	3,19%	27	1,87%
	Sans Facteur de risque CV	4 078	73,86%	138	3,38%	76	1,86%
Pop 5	Avec monothérapie ou bithérapie faible dose	6 275	88,28%	266	4,24%	136	2,17%
	En prévention secondaire	987	15,73%	89	9,02%	37	3,75%
	En prévention primaire	5 288	84,27%	177	3,35%	99	1,87%
	Avec facteur de risque CV	1 376	26,02%	44	3,20%	26	1,89%
	Sans Facteur de risque CV	3 912	73,98%	133	3,40%	73	1,87%

4.2 Description et comparaison des populations

La comparaison entre les populations 1 (primo dispensation avec un seul achat) et 2 (primo dispensation avec plus d'un seul achat) montre que la population avec un seul achat d'antihypertenseur est féminine (69% vs 56%) et plus jeune de dix ans (47 ± 18 vs 57 ± 16 ans) par rapport à la population 2.

La comparaison des populations avec et sans bithérapie libre montre que les bénéficiaires dont la primo dispensation est une bithérapie libre

- sont plus âgés de 4 ans en moyenne,
- sont des hommes à presque 58% pour seulement 42% de la population en monothérapie ou bithérapie fixe.
- ont une primo dispensation d'origine hospitalière à plus de 46% pour seulement 11% chez les patients en monothérapie
- sont majoritairement en prévention secondaire (58% vs 16%).

La population sous bithérapie libre présente trois fois plus de décès (12% vs 4% taux global, et 6 % versus 2% pour ce qui est du décès dans l'année de suivi) que celle en mono ou bithérapie fixe.

L'analyse de la population restreinte à celle consommant en première intention une monothérapie ou une bithérapie fixe à faible dose montre des paramètres de populations très proche de la population en monothérapie ou bithérapie fixe.

Les effectifs correspondants aux populations selon les types d'antihypertenseurs détaillés sont les suivants :

Monothérapie	4 803	69,37%
Monothérapie par diurétiques (ou association de diurétiques)	1 158	16,72%
Bithérapie fixe faible dose	314	4,53%
Bithérapie libre sans diurétique	240	3,47%
Bithérapie fixe avec un diurétique	211	3,05%
Bithérapie libre dont une monothérapie avec diurétique	106	1,53%
Bithérapie fixe avec un inhibiteur calcique	52	0,75%
Bithérapie libre avec deux diurétiques	40	0,58%

Les effectifs correspondants aux populations selon les types d'antihypertenseurs regroupés sont les suivants :

Monothérapie	5 961	86,09
Bithérapie faible dose	314	4,53
Bithérapies fixe	263	3,8
Bithérapie libre	386	5,57

	Population 1	Population 2		Population 3			mono ou bithérapie à faible dose
	primo dispensation (1 achat)	primo dispensation (≥2 achats)	P (chi²)	mono ou bithérapie fixe (pop4)	bithérapie libre	P (chi²)	
Effectif	2 931	7 108		6 538 (94,4%)	386 (5,6%)		6 275
Age (moyenne ± Ecart-type) ans	47,2 ± 17,5	56,8 ± 15,7	<0,001	56,5 ± 15,7	60,3 ± 15,4	<0,001	56,4 ± 15,8
Age >70 ans	12,32	20,81	<0,001	20,30	26,17	0,0065	20,48
Sexe (%hommes)	31,49	43,64	<0,001	42,44	57,77	<0,001	42,14
% prescription hospitalière	12,42	13,24	NS	10,87	45,85	<0,001	10,98
Plus de 2 prescripteurs au cours du suivi	-	12,44	NA	11,03	29,27	<0,001	10,96
Plus de 2 molécules prescrites	1,81	2,59	0,0205	NA	NA		NA
% en ALD	27,87	42,85	<0,001	40,18	76,68	<0,001	40,22
ALD cardiovasculaire	1,88	10,89	<0,001	7,91	46,37	<0,001	7,94
ALD « AVC »	0,51	1,58	<0,001	1,41	4,40	<0,001	1,43
ALD « artériopathie »	0,48	1,89	<0,001	1,68	4,66	<0,001	1,71
ALD « insuffisance cardiaque »	0,27	2,03	<0,001	1,35	8,03	<0,001	1,34
ALD « maladie coronarienne »	0,34	4,11	<0,001	2,37	27,98	<0,001	2,41
ALD « HTA »	1,28	4,21	<0,001	3,43	6,37	<0,001	1,50
% en Insuffisance rénale	0,14	0,25	NS	0,23	0,78	NS	0,24
% Diabétiques	3,75	9,89	<0,001	9,39	14,51	<0,001	9,34

	Population 1	Population 2		Population 3			Pop 5
	primo dispensation (1 achat)	primo dispensation (≥2 achats)	P (chi ²)	mono ou bithérapie fixe (pop4)	bithérapie libre	P (chi ²)	mono ou bithérapie faible dose
% traités par hypolipémiant	9,52	26,58	<0,001	24,98	47,67	<0,001	24,99
% traités par anti-thrombotiques	6,21	20,23	<0,001	17,68	51,04	<0,001	17,96
% traités par autre médicament en cardiologie	3,92	10,99	<0,001	10,00	23,06	<0,001	10,20
% prévention secondaire	5,39	18,74		15,56	57,77	<0,001	15,73
% prévention primaire	94,61	81,26	<0,001	84,44	42,23	<0,001	84,27
% prévention primaire avec FDR/Total en PP	10,78	26,35	<0,001	26,14	31,90	NS	26,02
% décédés	3,65	4,77	0,0142	4,24	11,66	<0,001	4,24
% décédés durant le suivi	1,64	2,48	0,0092	2,16	6,48	<0,001	2,17
% en CMU-c	12,49	8,58	<0,001	8,38	8,81	NS	8,27

4.3 Analyse descriptive des différentes populations d'analyse

	Population 3 : mono ou bithérapie fixe ou libre	Population 4 : mono ou bithérapie à faible dose ou fixe	Population 5 : mono ou bithérapie à faible dose
Effectifs	1 240	1 017	987
Age moyen (ans)	64,4 ±15,1	66,3 ±15,0	66,3 ± 15,1
Age >70 ans	40,24	42,87	42,96
Sexe (%hommes)	53,79	51,03	51,17
Origine de la prescription (%hôpital)	24,92	18,49	18,54
Plus de deux prescripteurs au cours du suivi	25,56	22,52	22,19
% en ALD	76,94	73,55	73,25
ALD cardiovasculaire	56,13	50,84	50,46
ALD « AVC »	8,79	9,05	9,12
ALD « artériopathie »	10,32	10,82	10,84
ALD « insuffisance cardiaque »	9,60	8,65	8,51
ALD « maladie coronarienne »	21,21	15,24	15,30
ALD « HTA »	12,08	12,76	9,52
% en Insuffisance rénale	0,73	0,59	0,61
% Diabétiques	12,98	12,98	12,67
% traités par hypolipémiant	46,29	42,28	42,45
% traités par anti-thrombotiques	61,69	59,19	59,68
% traités par autre médicament en cardiologie	59,92	64,31	64,84
% décédés	8,95	9,14	9,02
% décédés durant le suivi	3,71	3,74	3,75
% en CMU-c	5,97	5,60	5,47

Tableau 5. Description des populations d'analyse - patients en prévention primaire avec FDR

	Population 3 : mono ou bith. fixe/libre	Population 4 : mono ou bith. à faible dose ou fixe	Population 5 : mono ou bith. à faible dose
Effectif	1 495	1 443	1376
Age moyen (ans)	60,3 ±12,8	60,1 ±12,8	60,2 ±12,9
Age >70 ans	22,14	21,62	21,95
Sexe (%hommes)	49,77	49,76	49,93
Origine de la prescription (%hôpital)	10,17	9,36	9,23
Plus de deux prescripteurs au cours du suivi	9,16	8,73	8,79
% en ALD	47,76	47,19	47,02
% en Insuffisance rénale	0,13	0,14	0,15
% Diabétiques	34,05	33,40	33,50
% traités par hypolipémiant	83,14	83,37	83,50
% traités par antithrombotiques	19,80	19,06	19,55
% décédés	3,48	3,19	3,20
% décédés durant le suivi	2,01	1,87	1,89
% en CMU-c	8,16	8,25	7,92

	Population 3 : mono ou bith. fixe ou libre	Population 4 : mono ou bith. à faible dose ou fixe	Population 5 : mono ou bith. à faible dose
Effectifs	4 189	4 078	3 912
Age moyen (ans)	52,8 ± 15,5	52,8 ± 15,4	52,7 ± 15,6
Age >70 ans	14,28	14,20	37,12
Sexe (%hommes)	37,88	37,71	14,29
Origine de la prescription (%hôpital)	10,19	9,51	9,69
Plus de deux prescripteurs au cours du suivi	9,07	8,97	8,90
% en ALD	29,96	29,38	29,50
% en Insuffisance rénale	0,17	0,17	0,18
% traités par anti- thrombotiques	6,97	6,84	6,88
% décédés	3,80	3,38	3,40
% décédés durant le suivi	2,15	1,86	1,87
% en CMU-c	9,21	9,12	9,10

4.4 L'analyse comparative des sous-populations selon le statut cardiovasculaire

L'analyse comparative des sous-populations selon le statut cardiovasculaire montre que les patients en prévention primaire sans FRCV selon nos critères de sélection sont les plus jeunes (53 ±15 ans) en comparaison des bénéficiaires en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaires (60 ±13 ans) ainsi qu'en regard de la population en prévention secondaire (64 ± 15 ans).

La proportion d'hommes va également crescendo avec 38% en prévention primaire sans FRCV, 50% en prévention primaire avec FRCV et 54% en prévention secondaire. La prescription initiale est hospitalière dans 25% des cas en prévention secondaire et 10% en prévention primaire. Le taux de bénéficiaires avec plus de 2 prescripteurs différents sur le suivi d'un an est plus élevé en prévention secondaire (26% vs 9%,9%). Les bénéficiaires en prévention secondaire sont plus souvent insuffisants rénaux (0,73% vs 0,13%, 0,17%), plus souvent traités par des antithrombotiques (62% vs 20%, 7%), le taux de décès y est le plus important (9% vs 3,5%, 3,8%), le taux de CMU-c, le moins haut (6% vs 8% et 9%). Néanmoins, dans ce dernier cas de figure, il existe un biais d'interprétation, car les personnes en prévention secondaire sont moins éligibles à la CMU-c de par leur statut de retraités.

Sous-populations	Prévention secondaire	Prévention primaire avec Fr, CV	prévention primaire sans Fr, CV	Globalement	P (chi ²)
Effectif	1 240	1 495	4 189	6 924	
Age (moyenne ± Ecart-type)	65,42 ± 15,11	60,29 ± 12,81	52,84 ± 15,45	56,7 ± 15,7	<0,001
Age >70 ans (%)	40,24	22,14	14,28	20,62	<0,001
Sexe (%hommes)	53,79	49,77	37,88	43,3	<0,001
Origine de la prescription (%hôpital)	24,92	10,17	10,19	12,83	<0,001
Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année (% plus de 2)	25,57	9,16	9,07	12,05	<0,001
% en Insuffisance rénale	0,73	0,13	0,17	0,26	0,002
% traités par anti-thrombotiques	61,69	19,8	6,97	19,54	<0,001
% décédés	8,95	3,48	3,8	4,65	<0,001
% décédés durant le suivi	3,71	2,01	2,15	2,4	0,004
% en CMU-c	5,97	8,16	9,21	8,41	0,001

4.5 Description de la stratégie thérapeutique de première intention

Un test de chi² ou une analyse de variance pour l'âge en continu ont été utilisés pour tester la répartition de chacune des caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique anti hypertensive initiale.

Ces tests n'ont pas été réalisés chez les patients décédés car les effectifs des patients, notamment sous bithérapie faible dose (4 patients) étaient trop faibles.

Les effectifs des différentes catégories de populations sont rappelés dans le tableau suivant.

Effectifs	Monothérapie	Bithérapie faible dose	Bithérapie fixe	Bithérapie libre	Total	% col
Globalement	5 961 (86,1%)	314 (4,5%)	263 (3,8%)	386 (5,6%)	6 924 (100%)	
Décédés	262 (81,4%)	4 (1,2%)	11 (3,4%)	45 (14,0%)	322 (100%)	5%
Prévention secondaire	954 (76,9%)	33 (2,7%)	30 (2,4%)	223 (18,0%)	1 240 (100%)	18%
PP* avec FdR CV**	1 290 (86,3%)	86 (5,7%)	67 (4,5%)	52 (3,5%)	1 495 (100%)	22%
PP sans FdR CV	3 717 (88,7%)	195 (4,7%)	166 (3,9%)	111 (2,7%)	4 189 (100%)	60%

* Prévention primaire, ** facteur de risque cardiovasculaire

Globalement, l'ensemble des caractéristiques des patients diffère sur le plan statistique à l'exception du marqueur de l'insuffisance rénale⁵, de la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaires majeurs en cas de prévention primaire et de la prise en charge ou non par une CMU complémentaire.

Les caractéristiques des patients mis sous bithérapie libre en première intention diffèrent des trois autres groupes, En effet :

- Ils sont plus âgés.
- À prédominance masculine
- En majorité atteints de pathologies lourdes (77% vs 40% en monothérapie, 35% en bithérapie faible dose, 39% en bithérapie fixe)
- Notamment cardiovasculaire (46% vs 8% en monothérapie, 5% en bithérapie faible dose, 7% en bithérapie fixe).
- La prescription initiale émane dans 46% des cas d'un établissement hospitalier (vs 11% monothérapie, 6% en bithérapie faible dose, 8% en bithérapie fixe).
- Ils présentent le plus fort taux de diabétiques (15% vs respectivement 9%, 12%, 11%).
- Ils sont à près de 50% sous hypolipémiant (vs respectivement 16%, 11%, 11%) et également sous anti-thrombotiques dans 51% des cas (vs respectivement 18%, 12%, 11%)
- Ils présentent le plus fort taux de décès avec près de 12% de décès dans les deux ans qui ont suivi leur mise sous traitement (vs 4,4% monothérapie, 1,3% en bithérapie faible dose, 4,2% en bithérapie fixe).

En prévention secondaire, les patients en bithérapie libre sont les moins âgés (62 ans \pm 15 vs 66 \pm 15 en monothérapie, 63 \pm 12 en bithérapie faible dose, 66 \pm 14 en bithérapie fixe). Néanmoins, en majorité masculins (66% vs 52%, 39%, 47%), la prescription en bithérapie libre y est toujours principalement d'origine hospitalière (54% vs 19%, 12%, 17%).

Sur le plan des pathologies, 93% des patients en prévention secondaire en bithérapie libre sont en ALD pour respectivement 74% en monothérapie, 64% en bithérapie faible dose, 83% en bithérapie fixe. Nous observons une différence significative entre les quatre groupes thérapeutiques pour les ALD « Insuffisance cardiaque », « maladie coronarienne » où le groupe en bithérapie libre est prédominant. La différence observée sur l'ALD « HTA » est difficilement interprétable car nous savons qu'ici les complications macroscopiques de l'HTA sont nettement sous-estimées.

⁵ Mal évaluée dans cette population puisqu'il nous manque les informations provenant des séjours hospitaliers publics et que les diagnostics d'insuffisance rénale ne sont connus que lors d'une exonération du ticket modérateur pour cette pathologie,

Concernant les FRCV majeurs, aucune différence statistique n'est mise en évidence entre les stratégies thérapeutiques initiales selon le fait qu'on soit diabétique ou non, en particulier entre monothérapie et bithérapie libre où l'on retrouve le même taux de diabétiques (13%).

En revanche, les patients en bithérapie libre sont plus souvent traités par hypolipémiants (65% vs 42%, 52%, 37%), et anti-thrombotiques (73% vs 60%, 52%, 43%), mais moins fréquemment sous autres médicaments en cardiologie (essentiellement des anti-angoreux) avec seulement 40% des bénéficiaires concernés pour respectivement 65%, 70% et 47% des patients dans les autres groupes thérapeutiques.

Aucune différence significative n'est retrouvée concernant les taux de décès ou de bénéficiaires de la CMU-c.

En prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaire majeur, les patients en bithérapie libre sont, de nouveau, les plus âgés (66 ans \pm 11 vs 60 \pm 13 en monothérapie, 60 \pm 12 en bithérapie faible dose, 59 \pm 12 en bithérapie fixe), En revanche, on ne retrouve plus de signification statistique concernant la répartition par sexe très proche dans le groupe en bithérapie libre (50% d'homme) de celle du groupe en monothérapie (49%), La prescription en bithérapie libre y est toujours plus d'origine hospitalière néanmoins moins fréquente (33% vs 9%, 9%, 12%) que dans la population en prévention secondaire (54% vs 19%, 12%, 17%).

Sur le plan des pathologies, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les quatre groupes de stratégie thérapeutique.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, alors qu'aucune différence statistique n'est mise en évidence entre les stratégies thérapeutiques initiales selon le fait qu'on soit diabétique ou non en prévention secondaire, il s'agit du seul facteur différenciant les groupes en prévention primaire. Les patients sous bithérapie libre sont diabétiques à 52% *versus* respectivement 33%, 36% et 31%.

Aucune autre différence significative n'est retrouvée.

En prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaire majeur, il n'y a plus de différence d'âge entre les quatre groupes thérapeutiques. En revanche, la répartition par sexe est de nouveau significativement différente, mais la proportion d'hommes est la plus haute chez les patients en bithérapie fixe (52%) et non en bithérapie libre (44%); alors que la proportion d'homme est la plus basse pour les patients en monothérapie (37%) et intermédiaire pour la sous-population en bithérapie faible dose (41%).

La prescription en bithérapie libre est toujours plus fréquemment d'origine hospitalière (35% vs 10%, 4%, 5%).

Sur le plan des pathologies, les bénéficiaires sous bithérapie libre sont plus souvent en ALD (51% vs 30%, 25%, 27%).

La différence est significative entre les quatre groupes sur le plan du taux de décès avec près de 19% de décès dans le groupe sous bithérapie libre pour seulement 4% des patients mis sous monothérapie, 1% des patients en bithérapie faible dose et 3% des patients en bithérapie fixe.

Tableau 9. Caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention - Population 3

Type de thérapeutiques	Bithérapie			Population 3	
	Monothérapie	Faible dose	Fixe		Libre
Effectif	5 961	314	263	386	6 924
Age (moyenne ± Ecart-type)	56,4 ± 16,0	56,6 ± 12,7	57,7 ± 12,2	60,3 ± 15,4 ^{***}	56,7 ± 15,7
Age >70 ans (%)	20,79	14,65	15,97	26,17 ^{***}	20,62
Sexe (%hommes)	41,91	46,50	49,81	57,77 ^{***}	43,30
Origine de la prescription (%hôpital)	11,22	6,37	8,37	45,85 ^{***}	12,83
Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année (% plus de 2)	11,11	8,28	12,55	29,27 ^{***}	12,05
% en ALD	40,48	35,35	39,16	76,68 ^{***}	42,22
ALD cardiovasculaire	8,07	5,41	7,22	46,37 ^{***}	10,05
ALD « AVC »	1,44	1,27	0,76	4,40 ^{***}	1,57
ALD « artériopathie »	1,76	0,64	1,14	4,66 ^{***}	1,85
ALD « insuffisance cardiaque »	1,39	0,32	1,52	8,03 ^{***}	1,72
ALD « maladie coronarienne »	2,47	1,27	1,52	27,98 ^{***}	3,80
ALD « HTA »	1,48	1,91	3,42	5,18 ^{***}	1,78
% en Insuffisance rénale	0,25	0,00	0,00	0,78	0,26
% Diabétiques	9,21	11,78	10,65	14,51 ^{***}	9,68
% traités par hypolipémiant	24,84	27,71	24,71	47,67 ^{***}	26,24
% traités par anti-thrombotiques	18,27	12,10	11,03	51,04 ^{***}	19,54
% traités par autre médicament en cardiologie	10,35	7,32	5,32	23,06 ^{***}	10,73
% prévention secondaire	16,00	10,51	11,41	57,77 ^{***}	17,91
% prévention primaire	84,00	89,49	88,59	42,23 ^{***}	82,09
% prévention primaire avec FDR	25,76	30,61	28,76	31,90	26,30
% décédés	4,40	1,27	4,18	11,66 ^{***}	4,65
% décédés durant le suivi	2,26	0,32	1,90	6,48 ^{***}	2,40
% en CMU-c	8,30	7,64	11,03	8,81	8,41

^{***} p(chi²)<0,001 comparaison des stratégies thérapeutiques initiales selon la présence ou non du caractère étudié

Tableau 10. Caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention - patients en prévention secondaire

Type de thérapeutiques	Monothérapie	Bithérapie			Population 3
		Faible dose	Fixe	Libre	
Effectif	954	33	30	223	1 240
Age (moyenne ± Ecart-type)	66,39 ± 15,14	63,21 ± 12,27	65,70 ± 13,69	61,56 ± 14,99***	65,42 ± 15,11
Age >70 ans (%)	43,61	24,24	40,00	28,25***	40,24
Sexe (%hommes)	51,57	39,39	46,67	66,37***	53,79
Origine de la prescription (%hôpital)	18,76	12,12	16,67	54,26***	24,92
Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année (% plus de 2)	21,91	30,30	33,33	39,46***	25,57
% en ALD	73,58	63,64	83,33	92,38***	76,94
ALD cardiovasculaire	50,42	51,52	63,33	80,27***	56,13
ALD « AVC »	9,01	12,12	6,67	7,62	8,79
ALD « artériopathie »	11,01	6,06	10,00	8,07	10,32
ALD « insuffisance cardiaque »	8,70	3,03	13,33	13,90***	9,60
ALD « maladie coronarienne »	15,41	12,12	13,33	48,43***	21,21
ALD « HTA »	9,22	18,18	30,00	8,97***	9,92
% en Insuffisance rénale	0,63	0,00	0,00	1,35	0,73
% Diabétiques	12,47	18,18	23,33	13,00	12,98
% traités par hypolipémiant	42,14	51,52	36,67	64,57***	46,29
% traités par anti-thrombotiques	59,96	51,52	43,33	73,09***	61,69
% traités par autre médicament en cardiologie	64,68	69,70	46,67	39,91****	59,92
% décédés	9,33	0,00	13,33	8,07	8,95
% décédés durant le suivi	3,88	0,00	3,33	3,59	3,71
% en CMU-c	5,35	9,09	10,00	7,62	5,97

***p(chi²)<0,001

Tableau 11. Caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention – patients en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaire (population 3)

Type de thérapeutiques	Monothérapie		Bithérapie		Population 3
	Faible dose		Fixe	Libre	
Effectif	1 290	86	67	52	1 495
Age (moyenne ± Ecart-type)	60,16 ± 12,87	60,19 ± 12,49	58,81 ± 12,21	65,58 ± 11,45*	60,29 ± 12,81
Age >70 ans (%)	22,02	20,93	14,93	36,54*	22,14
Sexe (%hommes)	49,15	61,63	46,27	50,00	49,77
Origine de la prescription (%hôpital)	9,22	9,30	11,94	32,69***	10,17
Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année (% plus de 2)	9,22	2,33	7,46	21,15***	9,16
% en ALD	46,90	48,84	50,75	63,46	47,76
% en Insuffisance rénale	0,16	0,00	0,00	0,00	0,13
% Diabétiques	33,33	36,05	31,34	51,92*	34,05
% traités par hypolipémiant	83,64	81,40	80,60	76,92	83,14
% traités par anti-thrombotiques	19,77	16,28	8,96	40,38	19,80
% traités par autre médicament en cardiologie	0,00	0,00	0,00	0,00	,
% décédés	3,26	2,33	2,99	11,54*	3,48
% décédés durant le suivi	2,02	0,00	1,49	5,77	2,01
% en CMU-c	7,98	6,98	14,93	5,77	8,16

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

Tableau 12. Caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention - patients en prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaire autre que l'HTA (population 3)

Type de thérapeutiques	Bithérapie				Population 3
	Monothérapie	Faible dose	Fixe	Libre	
Effectif	3 717	195	166	111	4 189
Age (moyenne ± Ecart-type)	52,58 ± 15,72	53,91 ± 12,08	55,74 ± 11,26	55,33 ± 16,48	52,84 ± 15,45
Age >70 ans (%)	14,50	10,26	12,05	17,12	14,28
Sexe (%hommes)	36,91	41,03	51,81	44,14****	37,88
Origine de la prescription (%hôpital)	9,98	4,10	5,42	35,14****	10,19
Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année (% plus de 2)	8,99	7,18	10,84	12,61	9,07
% en ALD	29,76	24,62	26,51	51,35****	29,96
% en Insuffisance rénale	0,19	0,00	0,00	0,00	0,17
% traités par anti-thrombotiques	7,05	3,59	6,02	11,71	6,97
% décédés	3,52	1,03	3,01	18,92****	3,80
% décédés durant le suivi	1,94	0,51	1,81	12,61****	2,15
% en CMU-c	9,17	7,69	9,64	12,61	9,21

4.6 Description des modifications de traitements selon la stratégie thérapeutique initiale

Les indicateurs de persistance sont meilleurs en prévention secondaire : 23% ont conservé leur traitement initial contre 20% et 14% dans les deux sous populations en prévention primaire, et 76% sont encore sous traitement au bout d'un an versus 71% et 60% dans les deux sous populations en prévention primaire.

En prévention primaire avec facteur de risque cardiovasculaire, les indicateurs de persistance sont comparables à ceux observés dans la population en prévention secondaire avec 20% (vs 23%) de patients ayant conservé leur traitement initial et 71% (vs 76%) encore sous traitement au bout d'un an.

Globalement, les bénéficiaires d'une bithérapie libre en primo dispensation sont les plus nombreux à avoir gardé leur thérapeutique initiale (28%) au bout d'un an (14% en monothérapie, 24% en bithérapie faible dose, 18% en bithérapie fixe). Sur le plan de la persistance du traitement antihypertenseur en général, les bénéficiaires d'une bithérapie libre sont 77% à être encore sous traitement au bout d'un an pour 64% des patients en monothérapie, 74% des patients en bithérapie faible dose et 68% des patients en bithérapie fixe.

Sur le plan du changement thérapeutique, les patients avec une bithérapie libre sont les moins nombreux à avoir eu un changement total de leur prescription initiale (11% vs 28% en monothérapie, 19% en bithérapie faible dose et 23% en bithérapie fixe), mais ils ont fait plus fréquemment l'objet d'un retrait d'une molécule par rapport aux trois autres groupes (même si on ne peut pas considérer le groupe en monothérapie comme représentatif). En effet, ces patients ont vu un retrait de molécule dans 50% des cas pour seulement 10% dans les cas de traitement par bithérapie fixe et 2% des patients sous bithérapie faible dose.

Quant aux arrêts partiels, ils sont moins fréquents chez les patients en bithérapie libre (54%) que chez les autres avec 64% chez les patients en monothérapie (qui sembleraient abaisser de 30% le risque d'un arrêt définitif), 62% chez ceux en bithérapie faible dose, 67% chez les patients en bithérapie fixe.

En prévention secondaire Les bénéficiaires d'une bithérapie libre sont également plus nombreux à avoir gardé leur thérapeutique initiale (38%) à un an que les autres groupes (19% en monothérapie, 24% en bithérapie faible dose, 23% en bithérapie fixe). Sur le plan de la persistance du traitement antihypertenseur en général, les bénéficiaires d'une bithérapie libre sont 87% à être encore sous traitement au bout d'un an pour 74% des patients en monothérapie, 76% des patients en bithérapie faible dose et 70% des patients en bithérapie fixe.

Sur le plan changement thérapeutique, les patients avec une bithérapie libre sont toujours moins nombreux à avoir eu un changement total de leur prescription initiale (11% vs 30% en monothérapie, 21% en bithérapie faible dose et 43% en bithérapie fixe), mais ils font plus fréquemment l'objet d'un retrait d'une molécule par rapport aux trois autres groupes (même si on ne peut pas considérer le groupe en monothérapie comme représentatif). En effet, ces patients ont eu un retrait de molécule dans 50% des cas pour seulement 20% dans les cas de traitement par bithérapie fixe et 12% des patients sous bithérapie faible dose.

Quant aux arrêts partiels, ils sont moins fréquents chez les patients en bithérapie libre (51%) que chez les autres avec, 64% chez les patients en monothérapie, 61% chez ceux en bithérapie faible dose, 63% chez les patients en bithérapie fixe. Néanmoins chez les patients en bithérapie libre, il semblerait que l'arrêt partiel soit un risque d'arrêt définitif avec un risque augmenté de 2,5 fois en cas d'arrêt partiel.

En prévention primaire avec facteur de risque cardiovasculaire, il n'y a plus de différence significative entre les groupes thérapeutiques selon les critères de persistance.

Les patients avec une bithérapie fixe ou faible dose présentent le taux le plus faible (16% vs 27% en monothérapie et 21% en bithérapie faible dose et 43% en bithérapie fixe) de changements thérapeutiques.

Il n'y a pas non plus de différence significative concernant les arrêts de traitement, partiel ou définitif.

En prévention primaire sans facteur de risque cardiovasculaire, les bénéficiaires d'une bithérapie libre en primo dispensation sont plus nombreux à avoir gardé leur thérapeutique initiale (19%) au bout d'un an que les autres groupes (13% en monothérapie, 23% en bithérapie faible dose, 17,5% en bithérapie fixe). Sur le plan de la persistance du traitement antihypertenseur en général, les bénéficiaires d'une bithérapie libre sont 56% à être encore sous traitement au bout d'un an pour 58% des patients en monothérapie, 74% des patients en bithérapie faible dose et 69% des patients en bithérapie fixe. Ce sont donc les moins performants du groupe.

Sur le plan changement thérapeutique, les patients avec une bithérapie libre sont les moins nombreux à avoir eu un changement total de leur prescription initiale (8% vs 28% en monothérapie, 19% en bithérapie faible dose et 22% en bithérapie fixe), mais ils font plus fréquemment l'objet d'un retrait d'une molécule par rapport aux trois autres groupes, En effet, ces patients ont vu un retrait de molécule dans 49% des cas pour seulement 6% dans les cas de traitement par bithérapie fixe et 0,5% des patients sous bithérapie faible dose.

Quant aux arrêts partiels, ils ne sont pas significativement différents selon les groupes. Toutefois, les arrêts partiels sont moins fréquents en cas d'arrêt définitif ($p < 0,0001$, risque relatif = 1,20 [1,15 – 1,27]). Ces résultats suggèrent qu'un patient qui n'a présenté aucun arrêt partiel durant l'année qui suit sa mise sous traitement à un risque augmenté de 20% de faire un arrêt définitif sur cette période.

Tableau 13. Persistance du traitement initial et globale et en fonction des sous populations

% de patients	Persistance Traitement initial	Persistance globale
globalement	15,73	65,15
patients décédés	22,67	43,17
patients en PS	22,66 ^x	76,21 ^x
Patient en PP avec FdR CV	20,00	71,71
Patient en PP sans FdR CV	13,89	59,54

^x Test répartition de l'observance en fonction des sous populations $p < 0,0001$

	Monothér.	Bithérapie			Population 3
		Faible dose	Fixe	Libre	
Effectifs	5 961	314	263	386	6 924
Persistance sur 12 mois					
- % de patients restés sous la même thérapeutique pendant 1 an	14,43	23,57	18,25	27,72***	15,73
- % de patients avec un traitement antihypertenseur pendant 1 an	63,78	73,89	68,44	76,94***	65,15
Changement thérapeutique					
- % de patients avec un changement total de molécule par rapport à la molécule initiale	28,23	18,79	22,81	11,40***	26,66
- % de patients avec un ajout d'au moins une molécule à la molécule initiale	10,59	7,32	7,22	8,29*	10,18
- % de patients avec un retrait d'au moins une molécule à la bithérapie initiale (*)	0,12	1,59	10,65	48,96***	3,31
Période d'arrêt temporaire					
- % de patients avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	63,75	62,42	67,30	54,40***	63,30
- % de patients en arrêt définitif de traitement avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	58,68§	62,20	71,08	60,67	59,30

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

*** p (chi²) <0,001

§ La différence entre 63,75% et 58,68% est significative avec un risque relatif à 1,13 [1,09 – 1,18], Cela signifie que en monothérapie, si le patient n'a pas eu d'arrêt partiel au cours du suivi, il a 13% de risque en plus d'arrêter définitivement son traitement antihypertenseur.

	Monothérapie	Bithérapie			Population 3
		Faible dose	Fixe	Libre	
Effectifs	954	33	30	223	1 240
Persistance sur 12 mois					
- % de patients restés sous la même thérapeutique pendant 1 an	18,97	24,24	23,33	38,12***	22,66
- % de patients avec un traitement antihypertenseur pendant 1 an	74,00	75,76	70,00	86,55***	76,21
Changement thérapeutique					
- % de patients avec un changement total de molécule par rapport à la molécule initiale	29,66	21,21	43,33	10,76***	26,37
- % de patients avec un ajout d'au moins une molécule à la molécule initiale	15,30	12,12	6,67	8,07*	13,71
- % de patients avec un retrait d'au moins une molécule à la bithérapie initiale (*)	0,42	12,12	20,00	50,22***	10,16
Période d'arrêt temporaire					
- % de patients avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	63,94	60,61	63,33	51,12*	61,53
- % de patients en arrêt définitif de traitement avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	62,10	62,50	77,78	70,00£	63,39

£ Différence entre 51,12% et 70% significative avec un rapport de cote de 2,5 [1,1 – 5,8], Cela signifie qu'un patient qui s'est arrêté au moins une fois à 2,5 plus risque de s'arrêter définitivement avant un an.

Tableau 16. Persistance, modification thérapeutique et arrêt temporaire sur 12 mois - patients en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaire					
	Monothérapie	Bithérapie		Population 3	
		Faible dose	Fixe		Libre
Effectifs	1 290	86	67	52	1 495
Persistance sur 12 mois					
- % de patients restés sous la même thérapeutique pendant 1 an	19,15	25,58	22,39	28,85	20,00
- % de patients avec un traitement antihypertenseur pendant 1 an	71,63	72,09	65,67	80,77	71,71
Changement thérapeutique					
- % de patients avec un changement total de molécule par rapport à la molécule initiale	27,05	16,28	16,42	21,15***	25,75
- % de patients avec un ajout d'au moins une molécule à la molécule initiale	10,62	6,98	2,99	11,54	10,10
- % de patients avec un retrait d'au moins une molécule à la bithérapie initiale (*)	0,08	0,00	17,91	44,23***	2,41
Période d'arrêt temporaire					
- % de patients avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	64,19	62,79	65,67	53,85	63,81
- % de patients en arrêt définitif de traitement avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	64,75	75,00	69,57	50,00	65,25

Tableau 17. Persistance, modification thérapeutique et arrêt temporaire sur 12 mois – patients en prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaire					
	Monothé- rapie	Bithérapie			Population 3
		Faible dose	Fixe	Libre	
Effectifs	3 717	195	166	111	4 089
Persistance sur 12 mois					
- % de patients restés sous la même thérapeutique pendant 1 an	13,13	22,56	17,47	18,92***	13,89
- % de patients avec un traitement antihypertenseur pendant 1 an	58,43	74,36	69,28	55,86***	59,54
Changement thérapeutique					
- % de patients avec un changement total de molécule par rapport à la molécule initiale	28,28	19,49	21,69	8,11***	27,07
- % de patients avec un ajout d'au moins une molécule à la molécule initiale	9,36	6,67	9,04	7,21	9,17
- % de patients avec un retrait d'au moins une molécule à la bithérapie initiale (*)	0,05	0,51	6,02	48,65***	1,60
Période d'arrêt temporaire					
- % de patients avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	63,55	62,56	68,67	61,26	63,64
- % de patients en arrêt définitif de traitement avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	56,70	56,00	70,59	57,14	57,11

4.7 Observance sur la durée de persistance de la première thérapeutique

Globalement, 62% des patients ont un MPR>0,80. Les patients en bithérapie libre ont une meilleure observance (73% vs 61% en monothérapie, 67% en bithérapie faible dose, 61% en bithérapie fixe).

En prévention secondaire, ce sont les patients en bithérapie faible dose qui présentent la meilleure observance avec 82% d'observant pour 78% en bithérapie libre, 70% en bithérapie fixe et 66% en monothérapie.

On ne distingue plus de différence significative entre les groupes thérapeutiques dans les deux sous-populations en **prévention primaire**.

% de patients avec un MPR>0,8	Monothérapie	Bithérapie			Population 3
		Faible dose	Fixe	Libre	
globalement	61,18	66,56	60,84	73,06***	62,07
patients décédés	50,00	50,00	72,73	71,11	53,73
patients en PS	66,14	81,82	70,00	78,48***	68,87 ^χ
Patient en PP avec FdR CV	65,19	67,44	70,15	80,77	66,09
Patient en PP sans FdR CV	58,51	63,59	55,42	58,56	58,63

^χ Test répartition de l'observance en fonction des sous populations p<0,0001

4.8 Analyse selon les classes thérapeutiques détaillées (pour les monothérapies) en primo dispensation en population 3 et en sous-populations selon le statut cardiovasculaire

4.8.1 Répartition des différentes stratégies thérapeutique dans la population 3

Globalement, la répartition par ordre croissant des traitements lors de la primo dispensation est la suivante :

- les antihypertenseurs centraux et périphériques (2%).
- les diurétiques épargneurs du potassium (3%)
- la bithérapie fixe 4%
- la bithérapie faible dose 5%
- la bithérapie libre 6%
- Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse à égalité avec 7%
- Les IEC 11%
- Les ICa 12%
- Les ARAII 20%.
- Les Bêta bloquants 23%

4.8.2 Comparaison des stratégies thérapeutiques médicamenteuses entre les différents sous-groupes selon le statut cardiovasculaire

Selon les sous-populations, l'ordre est différent (p<0,0001).

En prévention secondaire les plus fréquents ($\geq 10\%$) sont les bêtabloquants (23%), les bithérapies libres (18%), les IEC (13%), les ARA II (12,5%), les inhibiteurs calciques (12%), et les diurétiques de l'anse (10%)

En prévention primaire avec FRCV sont dispensés en premier lieu, les ARA II (28%), les IEC (18%), les bêta bloquants (15%)

En prévention primaire sans FRCV, les plus fréquemment retrouvés sont, les bêtabloquants (27%), les ARA II (20%), les IC (14%).

De façon significative, les diurétiques de l'anse sont presque deux fois plus prescrits en prévention secondaire (10%) qu'en prévention primaire (6%), Les diurétiques thiazidiques sont plus fréquemment instaurés en première intention chez les patients en prévention primaire sans Fr CV (8%) et avec Fr CV (7%) que chez les patients en prévention secondaire (3%).

Tableau 19. Comparaison des stratégies thérapeutiques médicamenteuses entre les différents sous-groupes selon le statut cardiovasculaire

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

4.8.3 Analyses comparatives univariées – caractéristiques des populations et stratégie thérapeutique initiale

Globalement, le seul paramètre non significativement différent entre les stratégies thérapeutiques médicamenteuses est d'être ou non affilié à la CMU-c. Ceci reste vrai dans les deux sous-populations en prévention secondaire et prévention primaire sans FRCV, alors que la liaison apparaît significative dans la sous-population avec FRCV. La sous-population en prévention primaire sans FRCV se distingue des deux autres par l'absence de significativité sur le nombre de prescripteurs différents supérieurs à 2 au cours du séjour.

Tableau 20. Comparaison des caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention sur la population en primo dispensation avec au moins deux achats dans l'année d'une monothérapie ou d'une bithérapie fixe ou libre - population 3 globalement

	N	% classe d'âge ⁶	% Homme	% CMU-c	Origine prescription (% hôpital)	Nb de prescripteurs (>2)	% DCD ⁷	% PP ⁸	% PP avec FDR CV ⁹	% PS ¹⁰
P(chi²)		<0,001	<0,001	0,12	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
diurétique thiazidique	472	24,15	29,66	9,96	3,18	6,78	4,45	8,90	91,10	21,82
diurétique épargneur K	218	14,22	19,72	12,39	9,63	7,34	8,72	7,34	92,66	25,23
diurétique de l'anse	468	42,09	34,83	8,33	13,03	11,32	20,51	27,14	72,86	17,74
bêtabloquant	1615	13,07	38,58	8,61	11,83	12,94	1,98	17,40	82,60	13,44
ICa	845	21,89	41,18	9,23	22,60	13,14	3,79	17,28	82,72	15,62
IEC	779	24,13	55,71	7,19	13,61	11,94	3,72	21,18	78,82	34,02
ARAI	1403	19,32	50,18	6,84	4,85	9,05	1,92	11,05	88,95	29,58
centraux ou périphériques	161	26,09	26,71	8,07	9,94	13,04	3,73	13,66	86,34	12,42
bithérapie faible dose	314	14,65	46,50	7,64	6,37	8,28	1,27	10,51	89,49	27,39
bithérapie fixe	263	15,97	49,81	11,03	8,37	12,55	4,18	11,41	88,59	25,48
bithérapie libre	386	26,17	57,77	8,81	45,85	29,27	11,66	57,77	42,23	13,47

⁶ Classe d'âge ≥70 ans)⁷ Décédé dans les deux années qui ont suivi la primo dispensation⁸ Prévention primaire sans autre facteur de risque cardiovasculaire majeur que l'HTA⁹ Prévention primaire avec au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire autre que l'HTA¹⁰ Prévention secondaire

Tableau 21. Comparaison des caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention sur la population en primo dispensation avec au moins deux achats dans l'année d'une monothérapie ou d'une bithérapie fixe ou libre - Prévention secondaire

	Effectif	% classe d'âge	% Homme	% CMU-c	Origine prescription % (hôpital)	Nb de prescripteurs (>2)	% DCD
P(chi²)		<0,001	<0,001	NS	<0,001	<0,001	<0,001
diurétique thiazidique	42	45,24	35,71	7,14	7,14	9,52	11,90
diurétique épargneur K	16	50,00	25,00	0	6,25		25,00
diurétique de l'anse	127	69,29	47,24	4,72	19,69	15,75	26,77
bêtabloquant	281	30,25	56,58	7,12	24,20	31,67	4,63
ICa	146	47,95	46,58	5,48	23,29	20,55	6,16
IEC	165	41,21	63,64	4,85	22,42	24,85	6,67
ARAII	155	40,00	48,39	3,87	6,45	14,84	7,10
centraux ou périphériques	22	72,73	27,27	0	4,55	9,09	9,09
bithérapie faible dose	33	24,24	39,39	9,09	12,12	30,30	
bithérapie fixe	30	40,00	46,67	10,00	16,67	33,33	13,33
bithérapie libre	223	28,25	66,37	7,62	54,26	39,46	8,07

Tableau 22. Comparaison des caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention sur la population en primo dispensation avec au moins deux achats dans l'année d'une monothérapie ou d'une bithérapie fixe ou libre – Prévention primaire avec facteur de risque CV

	Effectifs	% classe d'âge	% Homme	% CMU-c	Origine prescription (% hôpital)	Nb de prescripteurs (>2)	% DCD
P(chi²)		<0,001	<0,001	0,003	<0,001	0,003	<0,001
diurétique thiazidique	103	24,27	41,75	9,71	0	6,80	2,91
diurétique épargneur K	55	7,27	10,91	21,82	0	3,64	3,64
diurétique de l'anse	83	36,14	33,73	13,25	10,84	7,23	19,28
bêtabloquant	217	23,04	44,70	5,53	8,29	12,44	3,23
ICa	132	26,52	51,52	8,33	15,15	12,12	4,55
IEC	265	23,02	59,62	7,92	15,47	7,92	1,13
ARAI	415	17,83	54,94	5,78	7,23	8,43	1,20
centraux ou périphériques	20	25,00	30,00	10,00	5,00	25,00	0
bithérapie faible dose	86	20,93	61,63	6,98	9,30	2,33	2,33
bithérapie fixe	67	14,93	46,27	14,93	11,94	7,46	2,99
bithérapie libre	52	36,54	50,00	5,77	32,69	21,15	11,54

Tableau 23. Comparaison des caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention sur la population en primo dispensation avec au moins deux achats dans l'année d'une monothérapie ou d'une bithérapie fixe ou libre – Prévention primaires sans facteur de risque C

	Effectifs	% classe d'âge	% Homme	% CMU-c	Origine prescription (% hôpital)	Nb de prescripteurs (>2)	% DCI
P(chi²)		<0,001	<0,001	NS	<0,001	NS	<0,001
diurétique thiazidique	327	21,41	25,08	10,40	3,67	6,42	3,91
diurétique épargneur K	147	12,93	22,45	10,20	13,61	9,52	8,81
diurétique de l'anse	258	30,62	29,07	8,53	10,47	10,47	17,81
bêtabloquant	1117	6,80	32,86	9,58	9,40	8,33	1,01
ICa	567	14,11	37,39	10,41	24,16	11,46	3,01
IEC	349	16,91	49,00	7,74	8,02	8,88	4,31
ARAII	833	16,21	48,14	7,92	3,36	8,28	1,31
centraux ou périphériques	119	17,65	26,05	9,24	11,76	11,76	3,31
bithérapie faible dose	195	10,26	41,03	7,69	4,10	7,18	1,01
bithérapie fixe	166	12,05	51,81	9,64	5,42	10,84	3,01
bithérapie libre	111	17,12	44,14	12,61	35,14	12,61	18,91

4.8.4 Analyses comparatives univariées – critères de jugements principaux et stratégie thérapeutique initiale

■ Persistance du traitement initial

Globalement et en prévention secondaire, prévention primaire avec FRCV et sans, les trois principaux critères de jugements que sont l'observance, la persistance du traitement initiale et celle du traitement antihypertenseur s'avèrent significativement différents selon la stratégie thérapeutique initiale.

Globalement, les diurétiques thiazidiques ont l'indice de persistance le plus bas :

8% des patients ont pris ce traitement initial pendant au moins un an *versus*

- 11% pour les *diurétiques épargneurs K* et les *centraux ou périphériques*,
- 12% pour les *diurétiques de l'anse* et les *bêtabloquants*,
- 13% pour les *Ica*,
- 19% pour les *IEC* et *bithérapie fixe*,
- 24% pour les *ARA II* et *bithérapie faible dose*,
- Et enfin 31% pour les *bithérapies libres*.

En prévention secondaire, la persistance des diurétiques thiazidiques est légèrement supérieure à celle des diurétiques épargneurs potassiques avec 7% versus 6%, ce qui reste très faible. Dans cette sous-population, les molécules présentant la plus grande persistance sont les bithérapies libres (38%), les centraux/périphériques (32%). Les IEC (26%), ARA II (25%), bithérapie faible dose (24%), ou fixe (23%), sont similaires sur le plan de leur persistance.

En prévention primaire avec FRCV, les diurétiques thiazidiques sont de nouveau à l'index avec un taux de persistance à un an de moins de 7% (6,8%) pour un maximum observé avec les bithérapies libres (29%) mais aussi avec les ARA II (27%), suivis des bithérapies faibles doses (26%), des IEC (23%) et des bithérapies fixes (22%).

En revanche **en prévention primaire sans FRCV**, les centraux / périphériques présentent le plus faible taux de persistance à un an avec moins de 6% (5,88%) alors qu'ils sont presque les plus performants en prévention secondaire. De plus, la bithérapie libre présente un indice moindre avec seulement 19% de patients resté un an sous traitement. Dans cette sous- population, la bithérapie faible dose semble présenter la meilleure performance avec près de 23% de patients restés sous cette thérapeutique pendant un an.

Observance durant la période du traitement initial

Globalement, les patients sous diurétiques thiazidiques présentent la moins bonne observance avec seulement 47% de patients avec un MPR>0,80 pour, 48% pour les diurétiques de l'anse, 50% pour les diurétiques épargneurs potassiques, 56% sous bêtabloquants, 61% sous bithérapie fixe, 67% sous bithérapie faible dose et IEC, 68% sous ARA II et centraux/périphériques, 70% sous Ica et 73% en bithérapie libre.

En prévention secondaire, l'observance la plus importante est notée dans le groupe sous centraux/périphériques (91%, mais il s'agit de 20 patients sur 22) suivi du groupe bithérapie faible dose (82% [27/33]) et de celui en bithérapie libre avec 78% d'observants, Les patients sous diurétiques thiazidiques présentent la moins bonne observance avec moins de 50% (47,62%) de patients avec un MPR >0,80.

En prévention primaire avec FRCV, l'observance la plus importante s'observe dans le groupe bithérapie libre (81%) suivi du groupe ARA II (72%) et IEC (71%). Les patients sous diurétiques thiazidiques présentent un taux d'observant de 55% beaucoup plus faible mais néanmoins supérieur aux taux des diurétiques de l'Anse (47%) ou épargneurs potassiques (46%).

En prévention primaire sans FRCV, l'observance la plus importante s'observe dans le groupe ICa (71%) suivi du groupe ARA II (66%), centraux/périphériques (65%), et bithérapie faible dose (64%). Les patients sous diurétiques thiazidiques présentent un taux d'observants de 45% similaire à celui observé avec les diurétiques de l'Anse (45%), ceux-ci étant les plus bas.

Persistance du traitement antihypertenseur

Le pourcentage de patients restés sous antihypertenseur lorsque la primo dispensation était un diurétique thiazidiques est **globalement** de 64% (en 6^e position sur les 11 stratégies thérapeutiques testées), de 67% chez les patients en **prévention secondaire** (4/11), de 66% chez les patients en **prévention primaire avec FRCV** (5/11) et de 63% chez les patients en **prévention primaire sans FRCV** (7/11).

Les taux de patients avec une bithérapie libre ont les persistances les plus longues, globalement (77%), en prévention secondaire (87%) et primaire avec FRCV (81%), mais pas en prévention primaire sans FRCV où le pourcentage de patients encore sous traitement au bout d'un an est inférieur (56%) à celui observé chez les patients mis sous diurétiques thiazidiques (63%).

Il faut noter de nouveau la « bonne » performance du groupe des patients mis sous centraux/périphériques dans la sous-population des patients en prévention primaire avec FRCV où le taux de patients encore sous traitement au bout d'un an est de 80%. Globalement ce taux est de 58%, de 64% chez les patients en prévention secondaire et de 54% chez les patients en prévention primaire sans facteur de risque.

Dans tous les cas, les diurétiques de l'anse ou épargneur potassiques sont les deux derniers en termes de persistance du traitement antihypertenseur.

Tableau 24: Analyses comparatives univariées – critères de jugements principaux en fonction de la stratégie thérapeutique initiale - population 3

	Effectif	% Sous traitement initial à la fin de la période de suivi	% Observant sur la période du traitement initial	% Sous traitement antihypertenseur à la fin de la période de suivi
P(chi²)		<0,001	<0,001	<0,001
par diurétique thiazidiques	472	8,26	47,25	63,77
par diurétique épargneur K	218	11,01	50,00	42,66
par diurétique de l'anse	468	12,39	47,86	49,15
par bêtabloquant	1615	12,14	56,22	57,59
par ICa	845	12,78	70,41	60,71
par IEC	779	18,61	66,62	74,84
par ARAII	1403	23,45	68,35	75,41
Par centraux ou périphériques	161	10,56	68,32	58,39
Patients en bithérapie faible dose	314	23,57	66,56	73,89
Patients en bithérapie fixe	263	19,39	60,84	68,44
Patients en bithérapie libre	386	31,35	73,06	76,94

Tableau 25. Analyses comparatives univariées – critères de jugements principaux en fonction de la stratégie thérapeutique initiale - patients en prévention secondaire

	Effectif	% Sous traitement initial à la fin de la période de suivi	%Observance sur la période du traitement initial	% Sous traitement antihypertenseur à la fin de la période de suivi
P(chi²)		<0,001	<0,001	<0,001
par diurétique thiazidiques	42	7,14	47,62	66,67
par diurétique épargneur K	16	6,25	56,25	31,25
par diurétique de l'anse	127	12,60	55,12	59,06
par bêtabloquant	281	16,37	63,35	79,36
par ICa	146	19,18	69,86	76,03
par IEC	165	25,45	75,15	77,58
par ARAII	155	24,52	69,68	78,71
Par centraux ou périphériques	22	31,82	90,91	63,64
Patients en bithérapie faible dose	33	24,24	81,82	75,76
Patients en bithérapie fixe	30	23,33	70,00	70,00
Patients en bithérapie libre	223	38,12	78,48	86,55

Tableau 26. Analyses comparatives univariées – critères de jugements principaux en fonction de la stratégie thérapeutique initiale – patients en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaire

	Effectif	% Sous traitement initial à la fin de la période de suivi	%Observance sur la période du traitement initial	% Sous traitement antihypertenseur à la fin de la période de suivi
P(chi²)		<0,001	<0,001	<0,001
par diurétique thiazidiques	103	6,80	55,34	66,02
par diurétique épargneur K	55	9,09	45,45	49,09
par diurétique de l'anse	83	9,64	46,99	55,42
par bêtabloquant	217	15,21	58,99	65,44
par ICa	132	14,39	69,70	66,67
par IEC	265	22,64	70,57	78,49
par ARAII	415	26,99	72,29	79,28
Par centraux ou périphériques	20	15,00	65,00	80,00
Patients en bithérapie faible dose	86	25,58	67,44	72,09
Patients en bithérapie fixe	67	22,39	70,15	65,67
Patients en bithérapie libre	52	28,85	80,77	80,77

Tableau 27. Analyses comparatives univariées – critères de jugements principaux en fonction de la stratégie thérapeutique initiale – patients en prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaire

	Effectif	% Sous traitement initial à la fin de la période de suivi	%Observance sur la période du traitement initial	% Sous traitement antihypertenseur à la fin de la période de suivi
P(chi²)		<0,001	<0,001	<0,001
par diurétique thiazidiques	327	8,87	44,65	62,69
par diurétique épargneur K	147	12,24	51,02	41,50
par diurétique de l'anse	258	13,18	44,57	42,25
par bêtabloquant	1117	10,47	53,89	50,58
par ICa	567	10,76	70,72	55,38
par IEC	349	12,32	59,60	70,77
par ARAI	833	21,49	66,15	72,87
Par centraux ou périphériques	119	5,88	64,71	53,78
Patients en bithérapie faible dose	195	22,56	63,59	74,36
Patients en bithérapie fixe	166	17,47	55,42	69,28
Patients en bithérapie libre	111	18,92	58,56	55,86

4.8.5 Analyses comparatives univariées – Critères de jugement principaux et caractéristiques des populations

Cette section de l'analyse a pour but de déterminer quelles seront les covariables d'ajustement lors des analyses multivariées.

Tableau 28. Rappel des effectifs de la population 3

	Nb		Nb décédés		Nb décédés période de suivi	
			décédés			
Avec monothérapie, bithérapie fixe ou libre	6 924	97,41%	322	4,65%	166	2,40%
		100%				
En prévention secondaire	1 240	17,91%	111	8,95%	46	3,71%
En prévention primaire	5 684	82,09%	211	3,71%	120	2,11%
		100,00%				
Avec facteur de risque CV	1 495	26,30%	52	3,48%	30	2,01%
Sans Facteur de risque CV	4 189	73,70%	159	3,80%	90	2,15%

- **Persistance globale du traitement antihypertenseur**

Le fait d'avoir plus de 70 ans n'est pas lié de façon significative à la persistance globale du traitement antihypertenseur en *prévention secondaire* et en *prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaires*. En revanche, *globalement* on retrouve cette signification ainsi que dans le sous-groupe des patients en *prévention primaire sans FRCV*.

De même, le sexe est faiblement discriminant en prévention secondaire et ne l'est pas du tout en prévention primaire avec FRCV.

En revanche le fait d'être ou non à la CMU-c s'avère significativement lié à la persistance dans tous les cas de figures sauf en *prévention secondaire* où, nous l'avions déjà évoqué, il existe un biais de sélection dû à l'âge.

L'origine de la prescription initiale est liée de façon significative à la persistance, en *prévention secondaire et primaire sans FRCV* mais pas en *prévention primaire avec FRCV*.

Le nombre de prescripteurs supérieur à 2 au cours du suivi est lié de façon très significative à l'observance et la persistance dans tous les cas.

Le décès est lié dans tous les cas à la persistance en revanche, il ne l'est pas en *prévention primaire avec FRCV* à l'observance.

- **Observance sur la durée de persistance du traitement antihypertenseur initial**

L'observance ne dépend ni de l'âge ni du sexe, globalement et dans toutes les sous-populations.

En revanche, elle est liée au statut de CMU-c.

L'observance est liée à l'origine de la prescription dans tous les cas sauf en *prévention primaire avec FRCV* et dans tous les cas au nombre de prescripteurs supérieur à 2 au cours du suivi.

Le décès est lié dans tous les cas à l'observance sauf en *prévention primaire avec FRCV*.

Le tableau 28 résume les significativités des tests de χ^2 effectués entre les caractéristiques des patients et les deux principales variables étudiées dans les analyses multivariées (observance sur la période de persistance initiale et persistance globale du traitement antihypertenseur).

Tableau 29 : Récapitulatif des significativités des tests effectués entre les caractéristiques des patients et l'observance et la persistance globale au traitement antihypertenseur

	Globalement		Secondaire		En prévention			
	Observance	Persistance	Observance	Persistance	Avec FRCV		Primaire sans FRCV	
					Observance	Persistance	Observance	Persistance
Age >70 ans (%)	NS	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	<0,001
Sexe (%hommes)	NS	<0,001	NS	0,0257	NS	NS	NS	<0,001
% patient en CMU-c	<0,001	<0,001	0,0203	NS	<0,001	<0,001	0,02	<0,001
Origine de la prescription (%hôpital)	<0,001	0,622	0,0002	0,0168	NS	NS	<0,001	<0,001
% patients avec plus de 2 prescripteurs	<0,001	<0,001	0,0009	<0,001	0,01	0,05	<0,001	<0,001
% décédés	0,002	<0,001	0,0424	<0,001	NS	<0,001	0,01	<0,001

Tableau 30. Analyses comparatives univariées – critères principaux et caractéristiques des populations - Globalement (population 3)

	Persistant traitement initial			Observant traitement initial			Persistant traitement HTA		
	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)
Age >70 ans (%)	19,80	24,70	<0,001	19,76	21,15	NS	16,83	22,66	<0,001
Sexe (%hommes)	42,42	47,68	<0,001	42,42	43,83	NS	37,22	46,55	<0,001
% patient en CMU-c	9,30	3,96	<0,001	10,28	7,26	<0,001	12,27	6,34	<0,001
Origine de la prescription (%hôpital)	12,36	15,15	<0,001	9,94	14,59	<0,001	13,10	12,68	0,622
% patients avec plus de 2 prescripteurs	12,18	11,36	NS	9,06	13,87	<0,001	6,71	14,90	<0,001
% décédés	4,32	6,28	0,004	5,67	4,03	0,002	7,58	3,08	<0,001
% prévention secondaire	16,64	24,18	<0,001	14,70	19,87	<0,001	12,23	20,95	<0,001
% prévention primaire	83,36	75,82	<0,001	85,30	80,13	<0,001	87,77	79,05	<0,001
% prévention primaire avec FDR	20,76	25,73	<0,001	19,31	22,99	<0,001	17,53	23,76	<0,001

Tableau 31. Analyses comparatives univariées – critères principaux et caractéristiques des populations - patients en prévention secondaire (population 3)

	Persistant traitement initial			Observant traitement initial			Persistant traitement HTA		
	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)
Age >70 ans (%)	41,19	37,01	NS	43,78	38,64	NS	44,41	38,94	NS
Sexe (%hommes)	53,29	55,52	NS	55,96	52,81	NS	48,14	55,56	0,0257
% patient en CMU-c	6,26	4,98	NS	8,29	4,92	0,0203	7,80	5,40	NS
Origine de la prescription (%hôpital)	22,63	32,74	<0,001	18,14	27,99	0,0002	19,66	26,56	0,0168
% patients avec plus de 2 prescripteurs	26,17	23,49	NS	19,43	28,34	0,0009	14,58	29,00	<0,001
% décédés	9,80	6,05	NS	11,40	7,85	0,0424	24,75	4,02	<0,001

Tableau 32. Analyses comparatives univariées – critères principaux et caractéristiques des populations - patients en prévention primaire avec FdR CV (population 3)

	Persistant traitement initial			Observant traitement initial			Persistant traitement HTA		
	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)
Age >70 ans (%)	21,49	24,75	NS	22,88	21,76	NS	19,86	23,04	NS
Sexe (%hommes)	48,75	53,85	NS	49,11	50,10	NS	47,52	50,65	NS
% patient en CMU-c	9,37	3,34	<0,001	11,05	6,68	<0,001	14,89	5,50	<0,001
Origine de la prescription (%hôpital)	10,37	9,37	NS	9,07	10,73	NS	11,58	9,61	NS
% patients avec plus de 2 prescripteurs	9,70	7,02	NS	6,51	10,53	0,01	6,86	10,08	0,05
% décédés	3,34	4,01	NS	4,73	2,83	NS	6,62	2,24	<0,001

Tableau 33. Analyses comparatives univariées – critères principaux et caractéristiques des populations - patients en prévention primaire sans FdR CV (population 3)

	Persistant traitement initial			Observant traitement initial			Persistant traitement HTA		
	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)	Non	Oui	P(chi²)
Age >70 ans (%)	13,56	18,73	<0,001	13,50	14,82	NS	11,27	16,32	<0,001
Sexe (%hommes)	37,43	40,72	NS	37,45	38,19	NS	32,74	41,38	<0,001
% patient en CMU-c	10,09	3,78	<0,001	10,50	8,31	0,02	12,39	7,06	<0,001
Origine de la prescription (%hôpital)	10,29	9,62	NS	8,37	11,48	<0,001	12,33	8,74	<0,001
% patients avec plus de 2 prescripteurs	9,29	7,73	NS	7,50	10,18	<0,001	5,31	11,63	<0,001
% décédés	3,19	7,56	<0,001	4,67	3,18	0,01	4,84	3,09	<0,001

4.9 Analyses comparatives multivariées

Les stratégies thérapeutiques initiales ont été testées par une méthode de sélection pas à pas alors que les covariables d'ajustement ont été automatiquement incluses dans le modèle. Les covariables concernées sont celles qui se sont révélées significativement différentes entre les groupes lors des analyses univariées.

Pour l'analyse actuarielle et le modèle de Cox, le décès a été considéré comme donnée censurée dans le modèle, mais elle a également été introduite comme covariable. Cela signifie que le calcul de probabilité de rester sous traitement antihypertenseur a exclu le cas, s'il y avait un décès, mais que ce cas a été pris en compte pour les analyses de covariance.

4.9.1 Persistance du traitement antihypertenseur à un an.

- Globalement

Traitement de référence = diurétiques thiazidiques

Être âgé de plus de 70 ans augmente la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur de 7% [1%-13%];

D'être de sexe masculin l'augmente aussi de 12% [7% - 16%] tandis que d'être affilié à la CMU-c diminue la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur de 35% [23% - 47%].

Le fait d'être en prévention secondaire augmente la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur de 10% [3%-16%]; celui d'être en prévention primaire avec un autre FRCV augmente cette probabilité de 6% [<1%-12%].

Sur le plan de la stratégie médicamenteuse initiale.

Par rapport aux diurétiques thiazidiques, les molécules qui diminuent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont :

- Les diurétiques épargneurs potassiques : 47% (27% - 71%)
- Les diurétiques de l'anse : 52% (36% - 70%)
- Les Bêtabloquants : 7% (0,4% - 15%)

Celles qui augmentent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont :

- Les IEC : 11% (3% - 18%)
- Les ARA II : 13% (7% - 19%)
- Les bithérapies faibles doses : 13 % (2% - 23%)

Figure 1. Courbes actuarielles de survenue de la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur - Population 3 globalement

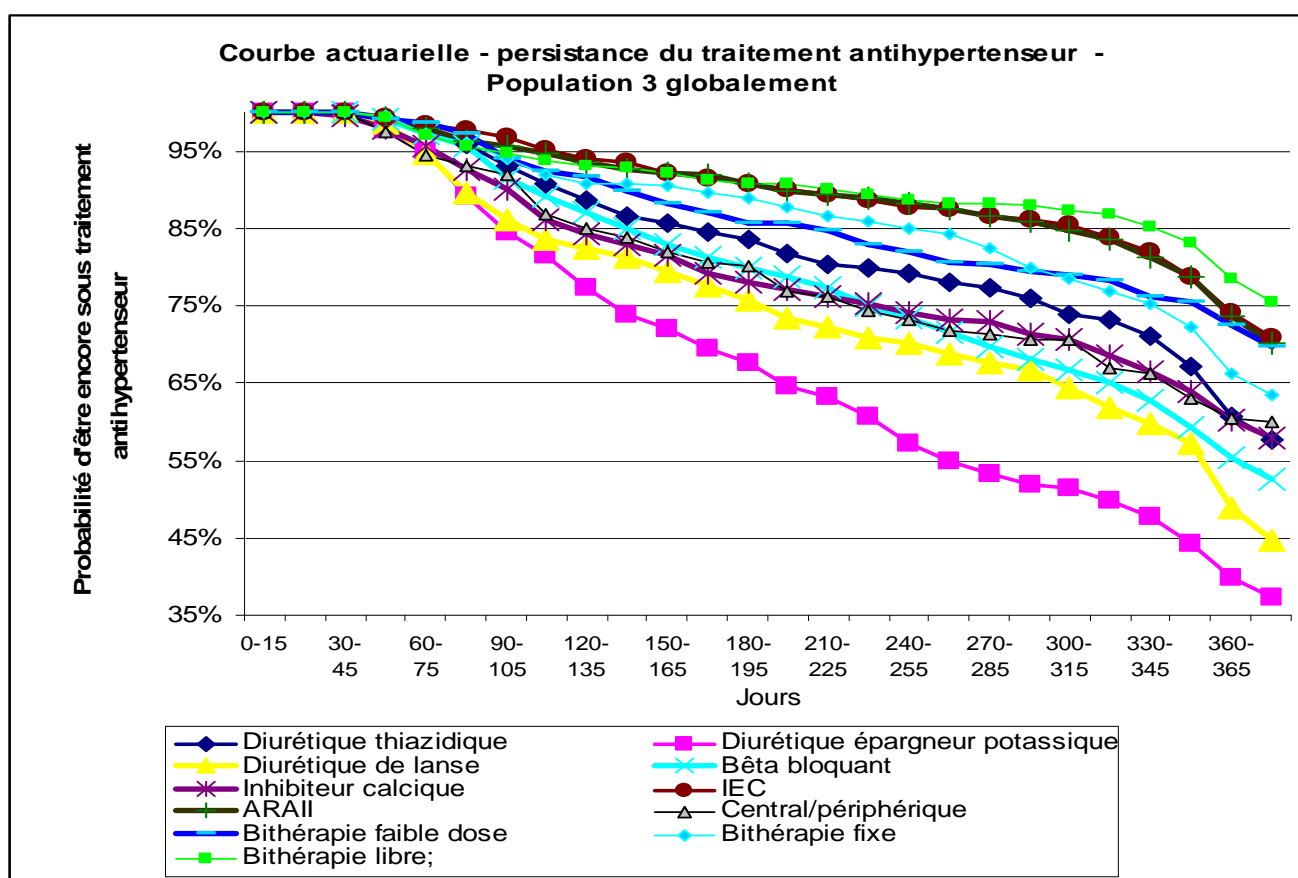


Tableau 34. Analyse selon le modèle de Cox de la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur selon la stratégie thérapeutique initiale et ajusté aux principales covariables sur la population 3 globalement				
Variables introduites en dummy variables (0/1)	P > Chi²	Rapport de risque	Intervalle de confiance à 95 % du rapport de risque	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K	<,0001	1,473	1,272	1,706
par diurétique de l'anse	<,0001	1,524	1,363	1,704
par bêtabloquant	0,0384	1,073	1,004	1,146
par ICa	NS			
par IEC	0,0089	0,893	0,820	0,972
par ARAI	0,0001	0,872	0,813	0,934
Par centraux ou périphériques	NS	-	-	-
Patients en bithérapie faible dose	0,0181	0,865	0,767	0,976
Patients en bithérapie fixe	NS	-	-	-
Patients en bithérapie libre	NS	-	-	-
Variables forcées dans le modèle	P > Chi²	Rapport de risque	Intervalle de confiance à 95 % du rapport de risque	
Age	0,0295	0,931	0,873	0,993
Sexe	<,0001	0,887	0,844	0,933
CMU-c	<,0001	1,346	1,233	1,469
Nb de prescripteurs > 2	<,0001	0,828	0,767	0,893
PS vs PP	0,0036	0,902	0,842	0,967
PP FDR CV vs Pas de FDR CV	0,0416	0,938	0,882	0,998

Tableau 35. Analyse des contrastes (Probabilité de rester sous traitement antihypertenseur selon la stratégie thérapeutique initiale - population 3 globalement)

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

L'analyse des contrastes entre les différentes modalités de traitement montre qu'aucune différence significative n'a été retrouvée entre les ARAII et les IEC sur le plan de la persistance globale du traitement antihypertenseur. En revanche, ARAII et IEC s'avèrent meilleurs sur le plan de la persistance à un an que les bêtabloquants et les ICA ainsi que l'ensemble des diurétiques.

Concernant les diurétiques, ceux de l'anse et les épargneurs potassiques montrent des probabilités de persistance du traitement à un an nettement moins bonnes que toutes les autres modalités de traitement.

Quant aux diurétiques thiazidiques, s'ils s'avèrent meilleurs que les deux autres classes de diurétiques mais aucune autre différence significative n'a été mise en évidence par rapport aux autres modalités de traitement.

Concernant les bithérapies fixes ou faible dose, leurs probabilités de persistance s'avèrent meilleures que celles observées sous bêtabloquant et celles des diurétiques quels qu'ils soient. La bithérapie libre, quand à elle, fédère une probabilité de persistance supérieure à celle observée avec les diurétiques de l'anse ou épargneurs potassiques.

Les bithérapies ne sont pas différentes entre elles ni différentes des ARA II ou IEC ou ICa.

Résultats avec Odds ratio-			
ARAII	OR	IC 95 %	
vs Bithérapie faible dose	1,005	0,890	1,139
vs Bithérapie fixe	0,970	0,850	1,113
vs Bithérapie libre	0,896	0,793	1,015
vs Bêta bloquant	0,804	0,748	0,865
vs Central/périphérique	0,802	0,681	0,952
vs Diurétique de l'anse	0,616	0,549	0,693
vs Diurétique thiazidique	0,806	0,725	0,898
vs Diurétique épargneur potassique	0,608	0,525	0,708
vs IEC	0,977	0,894	1,068
vs Inhibiteur calcique	0,890	0,816	0,972
Bithérapie faible dose	OR	IC 95 %	
vs Bithérapie fixe	0,965	0,818	1,141
vs Bithérapie libre	0,891	0,761	1,043
vs Bêta bloquant	0,800	0,707	0,903
vs Central/périphérique	0,798	0,659	0,971
vs Diurétique de l'anse	0,612	0,526	0,713
vs Diurétique thiazidique	0,802	0,693	0,926
vs Diurétique épargneur potassique	0,605	0,506	0,724
vs IEC	0,972	0,850	1,108
vs Inhibiteur calcique	0,886	0,776	1,008

Bithérapie fixe	OR	IC 95 %	
vs Bithérapie libre	0,923	0,781	1,089
vs Bêta bloquant	0,829	0,724	0,945
vs Central/périphérique	0,827	0,677	1,013
vs Diurétique de l'anse	0,634	0,539	0,745
vs Diurétique thiazidique	0,831	0,711	0,969
vs Diurétique épargneur potassique	0,626	0,520	0,755
vs IEC	1,007	0,871	1,159
vs Inhibiteur calcique	0,917	0,795	1,055
Bithérapie libre	OR	IC 95 %	
vs Bêta bloquant	0,898	0,795	1,011
vs Central/périphérique	0,896	0,740	1,089
vs Diurétique de l'anse	0,687	0,592	0,798
vs Diurétique thiazidique	0,900	0,778	1,040
vs Diurétique épargneur potassique	0,678	0,568	0,813
vs IEC	1,091	0,955	1,242
vs Inhibiteur calcique	0,994	0,872	1,130
Bêta bloquant	OR	IC 95 %	
vs Central/périphérique	0,998	0,848	1,182
vs Diurétique de l'anse	0,765	0,683	0,860
vs Diurétique thiazidique	1,002	0,903	1,115
vs Diurétique épargneur potassique	0,756	0,653	0,879
vs IEC	1,215	1,113	1,326
vs Inhibiteur calcique	1,107	1,017	1,206
Central/périphérique	OR	IC 95 %	
vs Diurétique de l'anse	0,767	0,634	0,924
vs Diurétique thiazidique	1,005	0,834	1,203
vs Diurétique épargneur potassique	0,757	0,613	0,934
vs IEC	1,217	1,019	1,444
vs Inhibiteur calcique	1,109	0,930	1,314
Diurétique de l'anse	OR	IC 95 %	
vs Diurétique thiazidique	1,309	1,140	1,503
vs Diurétique épargneur potassique	0,987	0,831	1,177
vs IEC	1,587	1,398	1,798
vs Inhibiteur calcique	1,446	1,276	1,635

Diurétique thiazidique	OR	IC 95 %	
vs Diurétique épargneur potassique	0,754	0,639	0,893
vs IEC	1,212	1,077	1,362
vs Inhibiteur calcique	1,104	0,983	1,239
Diurétique épargneur potassique	OR	IC 95 %	
vs IEC	1,607	1,369	1,878
vs Inhibiteur calcique	1,465	1,250	1,708
IEC	OR	IC 95 %	
IEC vs Inhibiteur calcique	0,911	0,825	1,007

▪ **En prévention secondaire**

Le fait d'être un homme augmente la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur de 13% [2% - 23%].

Sur le plan de la stratégie médicamenteuse initiale.

- Par rapport aux diurétiques thiazidiques, les molécules qui diminuent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont : les diurétiques épargneurs potassiques : 80% (1% - 218%) ; les diurétiques de l'anse : 67% (35% - 107%)
- Aucune autre différence n'a été mise en évidence.

Figure 2. Courbes actuarielles de survenue de la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur - Population 3 en prévention secondaire

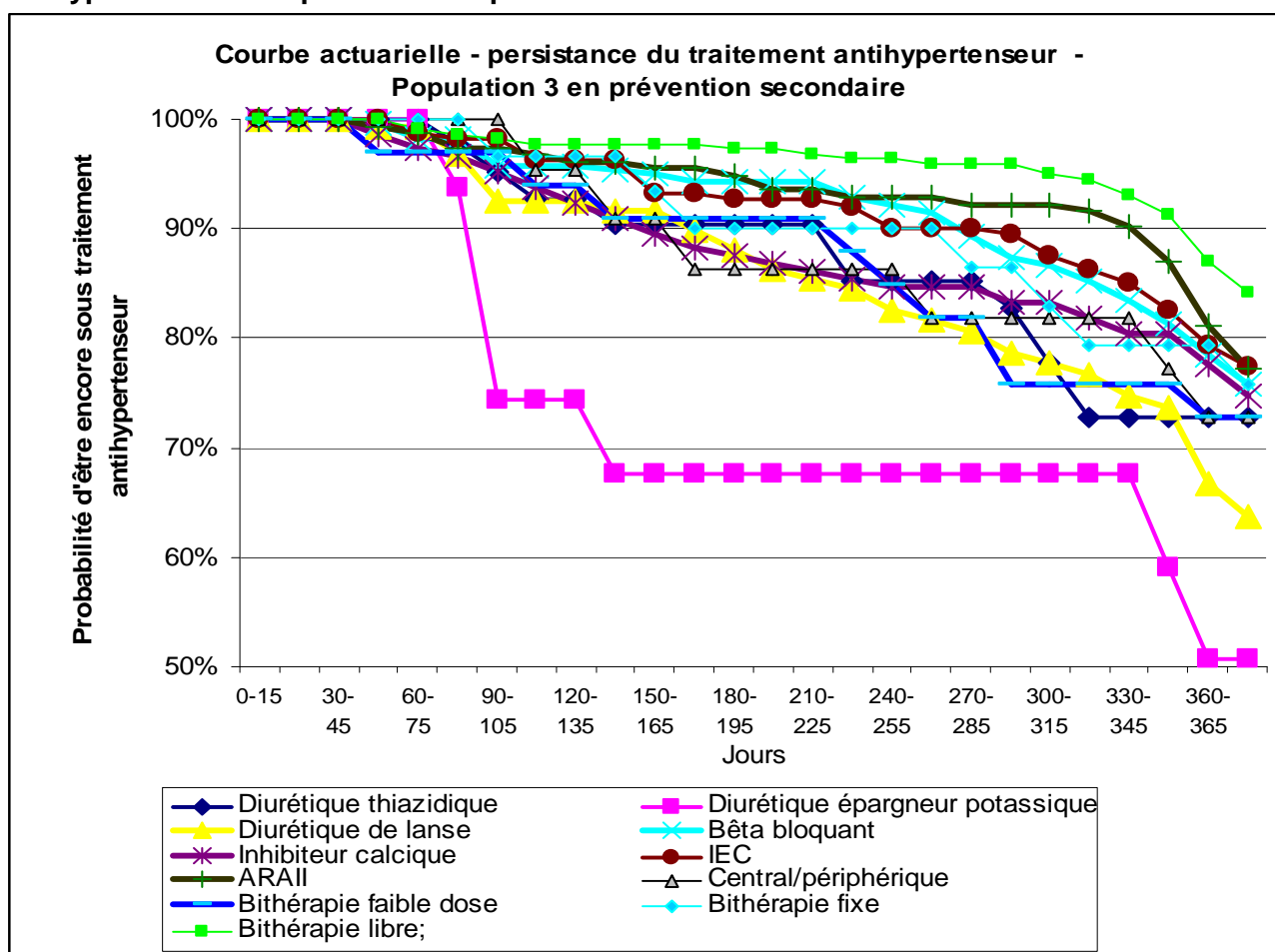


Tableau 36. Probabilité de rester sous traitement antihypertenseur selon la stratégie thérapeutique initiale (modèle de Cox ajusté)				
Prévention secondaire				
Variables introduites en dummy variables (0/1)	P > Chi²	RR	IC 95 %	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K	0,0456	1,795	1,011	3,184
par diurétique de l'anse	<,0001	1,672	1,349	2,072
par bêtabloquant	NS			
par ICa	NS			
par IEC	NS			
par ARAll	NS			
Par centraux ou périphériques	NS			
Patients en bithérapie faible dose	NS			
Patients en bithérapie fixe	NS			
Patients en bithérapie libre	NS			
Variables forcées dans le modèle	P > Chi²	RR	IC95 %	
Genre	0,0206	0,867	0,769	0,978
Origine de la prescription (hôpital vs ville)	0,4468	0,948	0,826	1,088
Nb de prescripteurs > 2	0,1774	0,912	0,797	1,043

- **En prévention primaire avec FRCV**

Le fait d'être à la CMU-c diminue les chances d'être encore sous traitement après un an de 40% [15% - 71%]

Sur le plan de la stratégie médicamenteuse initiale.

- Par rapport aux diurétiques thiazidiques, les molécules qui diminuent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont : les diurétiques épargneurs potassiques : 54% (16% - 205%) ; les diurétiques de l'anse : 76% (38% - 226%) ; les Bêtabloquants : 18% (2% - 37%).
- Aucune autre différence n'a été mise en évidence.

Figure 3. Courbes actuarielles de la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur - Population 3 en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

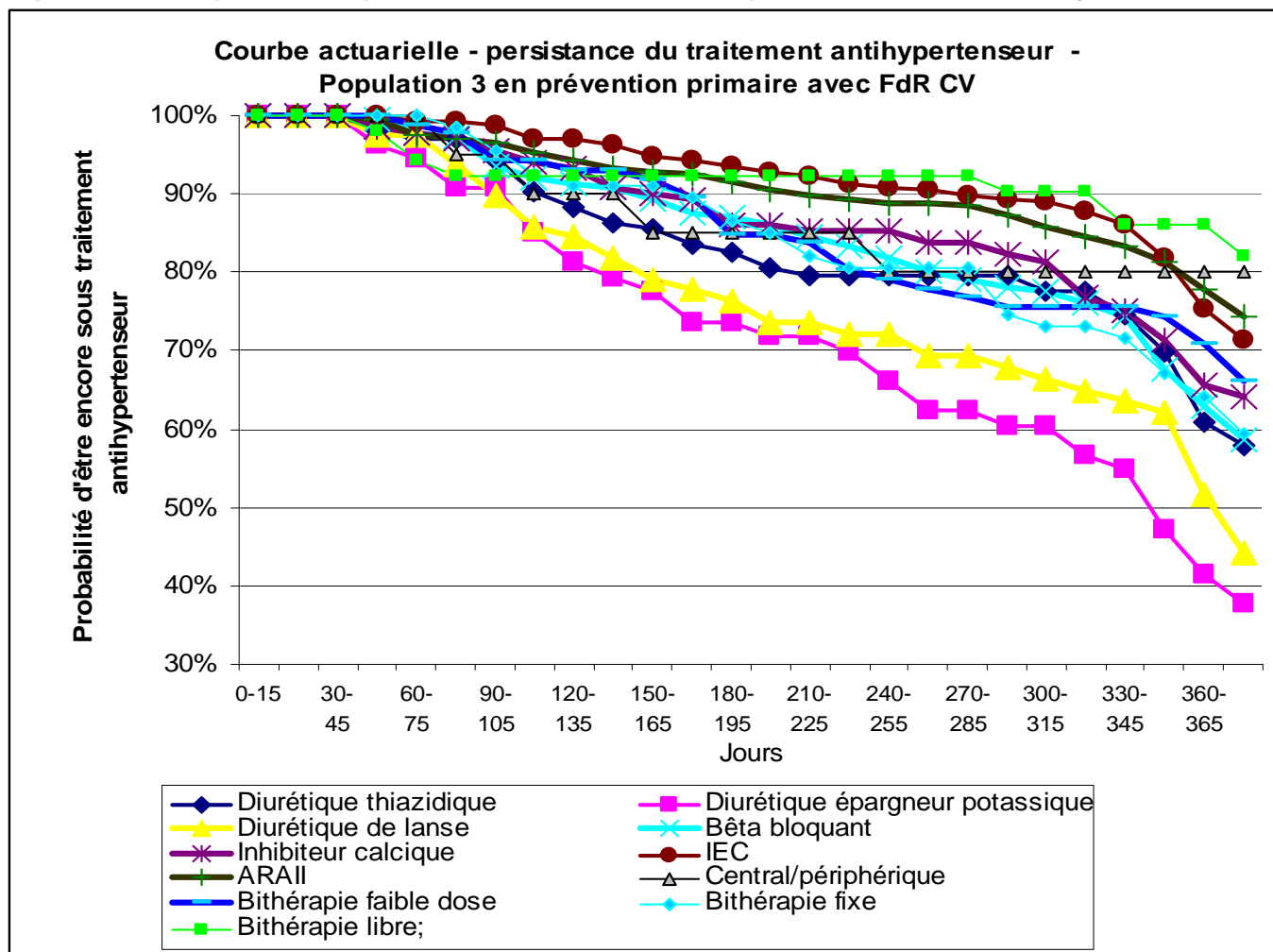


Tableau 37. Probabilité de rester sous traitement antihypertenseur selon la stratégie thérapeutique initiale (modèle de Cox ajusté)				
Prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaires majeurs				
Variables introduites en dummy variables	P > Chi²	RR	IC95 %	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K	0,0028	1,541	1,161	2,046
par diurétique de l'anse	<,0001	1,762	1,376	2,257
par bêtabloquant	0,0307	1,177	1,015	1,365
par ICa	NS			
par IEC	NS			
par ARAII	NS			
Par centraux ou périphériques	NS			
Patients en bithérapie faible dose	NS			
Patients en bithérapie fixe	NS			
Patients en bithérapie libre	NS			
Variables forcées dans le modèle	P > Chi²	RR	IC95 %	
CMU-c	0,0007	1,403	1,153	1,708
Nb de prescripteurs > 2	0,4841	0,937	0,782	1,124

▪ **En prévention primaire sans FRCV**

Le fait d'être âgé de plus de 70 ans augmente la probabilité de persistance du traitement antihypertenseur de 14% [5%-21%], D'être un homme augmente la probabilité de persistance de 11% [5% - 17%], alors que d'être à la CMU-c diminue la probabilité de persistance du traitement antihypertenseur de 38% [24% - 54%].

En revanche, un nombre de prescripteurs supérieurs à 2 augmente la probabilité de persistance du traitement de 24% [16%-32%]

Sur le plan de la stratégie médicamenteuse initiale.

- Par rapport aux diurétiques thiazidiques, les molécules qui diminuent la probabilité de persistance du traitement antihypertenseur sont: Les diurétiques épargneurs potassiques : 38% (16% - 65%) ; Les diurétiques de l'anse : 42% (23% - 63%)
- Celles qui augmentent la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur sont : Les IEC : 19% (9% - 28%) ; Is ARA II : 20% (12% - 25%) ; les bithérapies faibles doses : 21 % (9% - 32%) ; les bithérapies fixes : 22 % (8% - 34%)

Figure 4. Courbes actuarielles de la probabilité de rester sous traitement antihypertenseur – Population 3 en prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

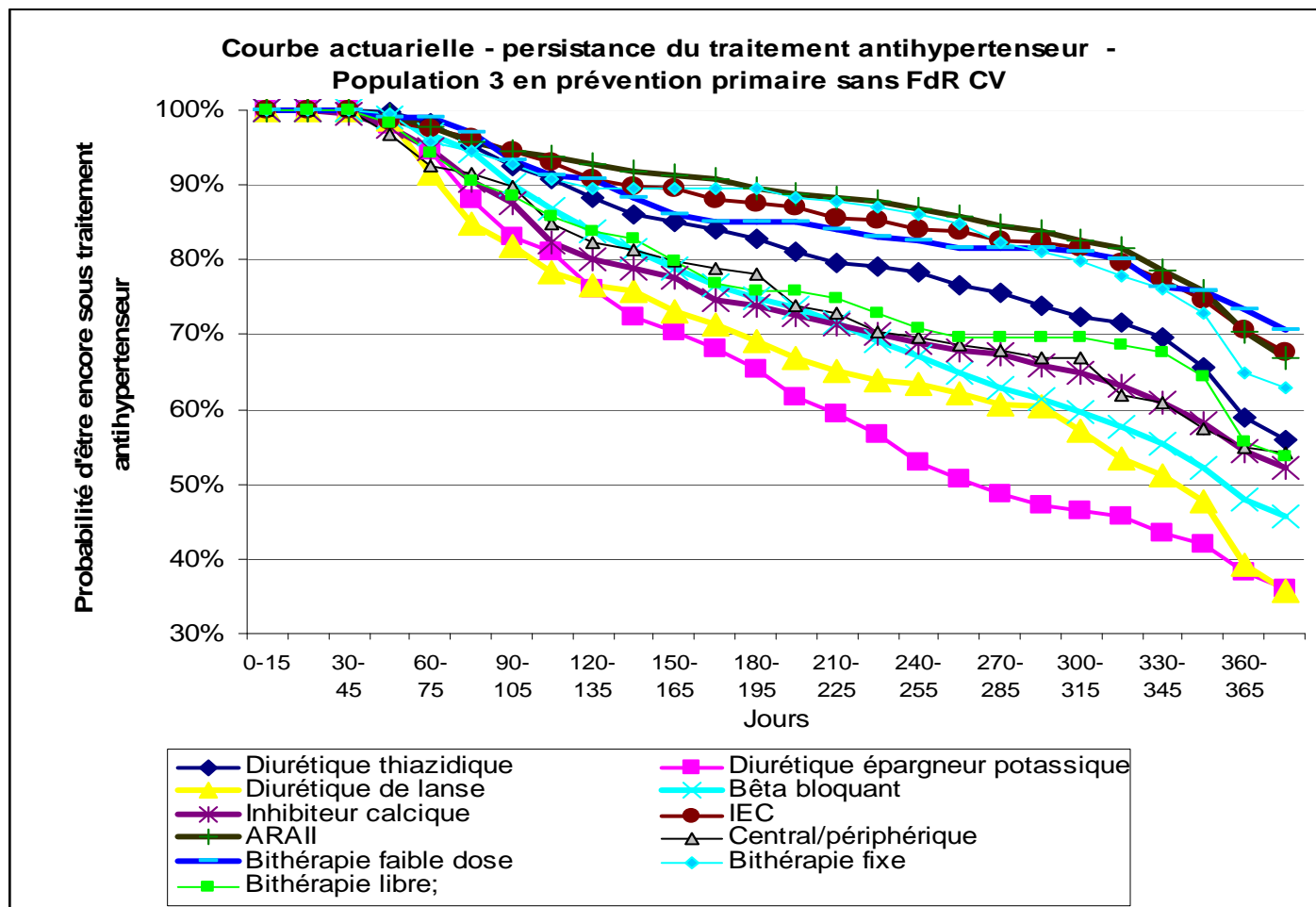


Tableau 38. Probabilité de rester sous traitement antihypertenseur selon la stratégie thérapeutique initiale (modèle de Cox ajusté)
Prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaires majeurs

Variables introduites en dummy variables	P > Chi ²	RR	IC95 %	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K	0,0003	1,383	1,160	1,648
par diurétique de l'anse	<,0001	1,417	1,229	1,634
par bêtabloquant	NS			
par ICa	NS			
par IEC	0,0005	0,813	0,724	0,913
par ARAII	<,0001	0,809	0,746	0,878
Par centraux ou périphériques	NS			
Patients en bithérapie faible dose	0,0015	0,788	0,680	0,913
Patients en bithérapie fixe	0,0025	0,780	0,664	0,916
Patients en bithérapie libre	NS			
Variables forcées dans le modèle	P > Chi ²	RR	IC95 %	
Age	0,0019	0,864	0,787	0,947
Sexe	0,0005	0,890	0,834	0,950
CMU-c	<,0001	1,379	1,239	1,535
Origine de la prescription (hôpital vs ville)	0,0881	1,097	0,986	1,220
Nb de prescripteurs > 2	<,0001	0,757	0,679	0,844

4.9.2 Analyse de l'observance (Medical Possessing Ratio >0,80)

■ Globalement

Deux caractéristiques augmentent la probabilité de moindre observance :

- Le décès : 40% [10% - 77%]
- Le fait d'être à la CMU-c : 43% [20% - 70%]

En revanche, les caractéristiques suivantes diminuent la probabilité d'une mauvaise observance

- L'origine hospitalière de la prescription : 26% [13% - 37%]
- Plus de 2 prescripteurs sur le suivi : 32% [19% - 42%]
- Le fait d'être en prévention secondaire : 28% [17% - 38%]
- Le fait d'avoir un FRCV : 23% [13% - 33%].

Sur le plan thérapeutique, les molécules suivantes diminuent la probabilité d'une mauvaise observance par rapport aux diurétiques thiazidiques:

- bêtabloquant 25% [13% - 36%]
- bithérapie fixe 39% [20% - 54%]
- IEC 49% [38% - 58%]
- bithérapie faible dose 53% [38% - 64%]
- bithérapie libre 55% [41% - 65%]
- ARAII 56% [48% - 63%]
- centraux ou périphériques 57% [38% - 70%]
- ICa 59% [50% - 66%]*

Tableau 39. Probabilité de non observance (Régression logistique ajustée) Population 3 globalement				
Variables introduites en dummy variables (0/1)	P > Chi²	Rapport de cotes	IC95 %	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K*	NS			
par diurétique de l'anse*	NS			
par bêtabloquant	0,0003	0,750	0,642	0,875
par ICa	<,0001	0,414	0,342	0,501
par IEC	<,0001	0,513	0,424	0,621
par ARAlI	<,0001	0,441	0,374	0,520
Par centraux ou périphériques	<,0001	0,434	0,305	0,619
Patients en bithérapie faible dose	<,0001	0,475	0,365	0,619
Patients en bithérapie fixe	0,0004	0,610	0,463	0,803
Patients en bithérapie libre	<,0001	0,452	0,347	0,590
Variables forcées dans le modèle	P > Chi²	Rapport de cotes	IC95 %	
CMU-c	<,0001	1,430	1,201	1,704
Origine de la prescription initiale (Hôpital vs ville)	0,0002	0,737	0,626	0,867
Nb de prescripteurs > 2	<,0001	0,688	0,584	0,812
PS vs PP	<,0001	0,720	0,623	0,831
PP FDR CV vs Pas de FDR CV	<,0001	0,766	0,674	0,870
DCD	0,0057	1,396	1,102	1,768

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

▪ **En prévention secondaire**

Deux caractéristiques augmentent la probabilité d'une mauvaise observance :

- Le décès : 40% [9% - 113%]
- Le fait d'être à la CMU-c : 79% [10% - 191%]

En revanche, les caractéristiques suivantes diminuent la probabilité d'une mauvaise observance

- L'origine hospitalière de la prescription : 40% [19% - 56%]
- Plus de 2 prescripteurs sur le suivi : 37% [15% - 53%]

Sur le plan thérapeutique, les molécules suivantes augmentent, par rapport aux diurétiques thiazidiques, la probabilité d'être mauvais observant :

- Diurétique épargneur K 90% [28% - 182%]
- Diurétiques de l'anse 57% [17% - 110%]

En revanche, le fait d'avoir été mis sous un antihypertenseur central ou périphérique augmente la probabilité de rester sous ce traitement par rapport aux diurétiques thiazidiques de 87% avec néanmoins un intervalle de confiance très large (2% - 95%).

Tableau 40. Probabilité de non observance (Régression logistique ajustée)				
Prévention secondaire				
Variables introduites en dummy variables (0/1)	P > Chi²	Rapport de cotes	IC95 %	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K				
par diurétique de l'anse	0,0016	1,896	1,276	2,819
par bêtabloquant	0,0027	1,566	1,169	2,098
par ICa				
par IEC				
par ARAII				
Par centraux ou périphériques	0,0475	0,227	0,053	0,984
Patients en bithérapie faible dose				
Patients en bithérapie fixe				
Patients en bithérapie libre				
Variables forcées dans le modèle	P > Chi²	Rapport de cotes	IC95 %	
CMU-c	0,0193	1,790	1,099	2,914
Origine de la prescription (hôpital vs ville)	0,0009	0,596	0,439	0,808
Nb de prescripteurs > 2	0,0026	0,630	0,466	0,851
DCD	0,1239	1,395	0,913	2,130

▪ **En prévention primaire avec FRCV**

Une seule caractéristique liée au patient augmente la probabilité d'une mauvaise observance :

- Le fait d'être à la CMU-c : 65% [13% - 142%]

Une seule caractéristique liée au patient diminue la probabilité d'être mauvais observant :

- Le fait d'avoir eu plus de 2 prescripteurs sur la période de suivi : 42% [12% - 61%]

Sur le plan thérapeutique, les molécules suivantes augmentent, par rapport aux diurétiques thiazidiques, la probabilité d'une mauvaise observance :

- Diurétique épargneur K 154% [46% - 341%]
- Diurétiques de l'anse 154% [62% - 300%]
- bêtabloquants 66% [23% - 125%]

Aucune autre molécule ne se distingue des diurétiques thiazidiques sur le plan de l'observance.

Tableau 41. Probabilité de non observance (Régression logistique ajustée Prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaires majeurs				
Variables introduites en dummy variables (0/1)	P > Chi²	Rapport de cotes	IC95 %	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K	0,0009	2,541	1,464	4,410
par diurétique de l'anse	<,0001	2,538	1,616	3,987
par bêtabloquant	0,0009	1,662	1,230	2,245
par ICa				
par IEC				
par ARAII				
Par centraux ou périphériques				
Patients en bithérapie faible dose				
Patients en bithérapie fixe				
Patients en bithérapie libre				
Variables forcées dans le modèle	P > Chi²	Rapport de cotes	IC95 %	
CMU-c	0,0104	1,650	1,125	2,421
Nb de prescripteurs > 2	0,0108	0,585	0,387	0,883

■ **En prévention primaire sans FRCV**

Une seule caractéristique liée au patient augmente la probabilité d'une mauvaise observance :

- Le fait d'être à la CMU-c : 31% [6% - 63%]

Deux caractéristiques liées au patient diminuent la probabilité d'une mauvaise observance :

- L'origine hospitalière de la prescription : 27% [8% - 41%]
- Plus de 2 prescripteurs sur le suivi : 28% [10% - 42%].

Sur le plan thérapeutique, les molécules suivantes augmentent, par rapport aux diurétiques thiazidiques, la probabilité d'une mauvaise observance :

- Diurétique épargneur de l'anse 33% [2% - 74%]
- Diurétiques de l'anse 154% [62% - 300%]
- bêtabloquants 66% [23% - 125%]

Les molécules suivantes diminuent la probabilité d'une mauvaise observance

- ICa 52% [41% - 61%]
- IEC 25% [6% - 41%]
- ARAII 44% [34% - 53%]
- Centraux ou périphériques 39% [10% - 59%]
- Bithérapie faible dose 38% [15% - 54%]

Tableau 42. Probabilité de non observance (Régression logistique ajustée)				
Prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaires majeurs				
Variables introduites en dummy variables (0/1)	P > Chi²	Rapport de cotes	Intervalle de confiance à 95 % du rapport de cotes	
par diurétique thiazidiques (référence)		1,00		
par diurétique épargneur K				
par diurétique de l'anse	0,0343	1,334	1,022	1,742
par bêtabloquant				
par ICa	<,0001	0,48	0,391	0,589
par IEC	0,0137	0,746	0,591	0,942
par ARAII	<,0001	0,558	0,47	0,662
Par centraux ou périphériques	0,0128	0,611	0,414	0,9
Patients en bithérapie faible dose	0,0026	0,625	0,46	0,849
Patients en bithérapie fixe				
Patients en bithérapie libre				
Variables forcées dans le modèle	P > Chi²	Rapport de cotes	Intervalle de confiance à 95 % du rapport de cotes	
CMU-c	0,0127	1,312	1,06	1,625
Origine prescription	0,0072	0,734	0,586	0,92
Nb de prescripteurs > 2	0,0041	0,725	0,583	0,903
Décédés	0,0818	1,342	0,964	1,868

Annexe

Étude des patients décédés

4.9.3 Analyse descriptive de la sous-population des bénéficiaires décédés

Table-annexe 1. Description de la population 3 - bénéficiaires décédés

	Population 3 : mono ou bith. fixe ou libre	Population 4 : mono ou bith. à faible dose ou fixe	Population 5 : mono ou bith. à faible dose
Effectif	322	277	266
Age moyen (ans)	71,2 ± 16,5	71,2 ± 16,4	71,4 ± 16,4
Age >70 ans	54,66	54,51	54,51
Sexe (%hommes)	52,17	53,07	53,01
Origine de la prescription (%hôpital)	24,53	21,66	21,43
Plus de deux prescripteurs au cours du suivi	15,84	14,80	14,29
% en ALD	81,37	81,23	81,58
ALD cardiovasculaire	18,94	18,05	17,67
ALD « AVC »	4,35	5,05	4,89
ALD « artériopathie »	6,83	6,86	7,14
ALD « insuffisance cardiaque »	3,42*	2,17*	1,88
ALD « maladie coronarienne »	3,42*	2,17*	2,26
ALD « HTA »	4,36	4,66	3,76
% en Insuffisance rénale	2,17	1,81	1,88
% Diabétiques	11,49	11,55	10,90
% traités par hypolipémiant	20,50	19,49	19,17
% traités par anti-thrombotiques	37,89	37,55	37,97
% traités par autre médicament en cardiologie	23,91	23,47	24,06
% prévention secondaire	34,47	33,57	33,46
% prévention primaire	65,53	66,43	66,54
% prévention primaire avec FdR CV	24,64	25,00	24,86
% décédés durant le suivi	51,55	50,90	51,13
% en CMU-c	6,21	6,14	6,39

* Chiffrés vérifiés (respectivement 11 et 6) – il y a le même nombre de bénéficiaires dans ces deux catégories

4.9.4 Description de la stratégie thérapeutique de première intention

Table-annexe 2. Caractéristiques des patients selon la stratégie thérapeutique de première intention - patients décédés (population 3)

Type de thérapeutiques	Monothérapie	Bithérapie		Population 3	
		Faible dose	Fixe		Libre
Effectif	262	4	11	45	322
Age (moyenne ± Ecart-type)	71,43 ± 16,54	67,25 ± 8,73	68,09 ± 15,51	70,71 ± 17,00	71,17±16,46
Age >70 ans (%)	54,58	50,00	54,55	55,56	52,17
Sexe (%hommes)	54,66	53,05	50,00	54,55	46,67
Origine de la prescription (%hôpital)	21,76	0,00	27,27	42,22	24,53
Nombre de médecins prescripteurs pour le traitement antihypertenseur sur l'année (% plus de 2)	14,50	0,00	27,27	22,22	15,84
% en ALD	81,68	75,00	72,73	82,22	81,37
ALD cardiovasculaire	17,94	0,00	27,27	24,44	18,94
ALD « AVC »	4,96	0,00	9,09	0,00	4,35
ALD « artériopathie »	7,25	0,00	0,00	6,67	6,83
ALD « insuffisance cardiaque »	1,91	0,00	9,09	11,11	3,42
ALD « maladie coronarienne »	2,29	0,00	0,00	11,11	3,42
ALD « HTA »	3,82	0,00	9,09	2,22	3,73
% en Insuffisance rénale	1,91	0,00	0,00	4,44	2,17
% Diabétiques	10,31	50,00	27,27	11,11	11,49
% traités par hypolipémiant	19,47	0,00	27,27	26,67	20,50
% traités par anti-thrombotiques	38,55	0,00	27,27	40,00	37,89
% traités par autre médicament en cardiologie	24,43	0,00	9,09	26,67	23,91
% prévention secondaire	33,97	0,00	36,36	40,00	34,47
% prévention primaire	66,03	100,00	63,64	60,00	65,53
% prévention primaire avec FDR	50,00	50,00	54,55	53,33	16,15
% décédés	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
% décédés durant le suivi	51,53	25,00	45,45	55,56	51,55
% en CMU-c	6,49	0,00	0,00	6,67	6,21

4.9.5 Description des modifications de traitements selon la stratégie thérapeutique initiale

Table-annexe 3. Persistance, modification thérapeutique et arrêt temporaire sur 12 mois – patients décédés					
	Monothérapie	Bithérapie			Population 3
		Faible dose	Fixe	Libre	
Effectifs	262	4	11	45	322
Persistance sur 12 mois					
- % de patients restés sous la même thérapeutique pendant 1 an	21,37		27,27	31,11	22,67
- % de patients avec un traitement antihypertenseur pendant 1 an	41,98	25,00	45,45	51,11	43,17
Changement thérapeutique					
- % de patients avec un changement total de molécule par rapport à la molécule initiale	26,34	25,00	18,18	4,44	22,98
- % de patients avec un ajout d'au moins une molécule à la molécule initiale	10,69	25,00	0	11,11	10,56
- % de patients avec un retrait d'au moins une molécule à la bithérapie initiale (*)	0,38	0	36,36	48,89	8,39
Période d'arrêt temporaire					
- % de patients avec au moins un arrêt de traitement de plus de 14 jours	51,53	100,00	54,55	48,89	51,86

RAPPEL : Bases de données de l'assurance maladie

4.9.6 Le SNIIR-AM (Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie)¹¹

L'entrepôt SNIIR-AM permet de stocker l'exhaustivité des données de remboursements¹² sur deux ans plus l'année en cours pour l'ensemble des régimes obligatoires qui portent sur la médecine de ville et les établissements de santé privés ou médico-sociaux. Divers univers restituent l'intégralité des données stockées dans l'entrepôt sous forme agrégée.

On peut donc connaître le nombre et/ou le montant payé, remboursable ou remboursé de chaque prestation sur une période donnée ou par âge et sexe de patients ou encore par organisme payeur (CNAMTS, RSI MSA, SLM) ou encore par région, par établissement ; etc.

On distingue dans les prestations.

1. Les prestations en nature qui comprennent, les consultations des professionnels de santé, les actes réalisés par ces professionnels, les médicaments remboursables prescrits et délivrés par un pharmacien, les dispositifs médicaux remboursables prescrits et délivrés par un prestataire de service, les transports sanitaires, les séjours hospitaliers (établissements de santé privés ou médico-sociaux).
2. Les prestations en espèces (PE) versées par l'Assurance Maladie pour compenser une perte de salaire ou un manque à gagner du fait de problèmes de santé et qui comprennent ; les indemnités journalières : versées en cas d'arrêt de travail pour maladie, accident, ou congé maternité, le capital décès : versé aux ayants droit d'un assuré décédé, lorsque leurs ressources annuelles sont inférieures à un certain montant, la pension d'invalidité destinée à compenser une capacité de travail réduite chez les travailleurs de moins de 60 ans, les rentes d'accident du travail ou de maladie professionnelle¹³.
3. Outre ces données, le SNIIRAM contient des informations de nature médicale (informations qui ne sont pas accessibles sur les données exhaustives pour les agents externes tels ceux de la HAS) telles que le numéro de l'affection de longue durée, le code CIM 10 (classification internationale des maladies, 10e version) de ses diagnostics et données médicalisées hospitalières du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), des données sociodémographiques des patients (sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, affiliation à la couverture maladie universelle), des informations sur les professionnels de santé et les établissements de soins, des éléments médico-administratifs, notamment les codes CIP de l'ensemble des médicaments remboursés, les codes UCD des médicaments en sus du GHS (Groupe homogène de séjour, défini dans le cadre de la tarification à l'activité), les codes détaillés des actes de biologie, des dispositifs médicaux (prothèses et appareillage principalement) et, depuis janvier 2007, de l'ensemble des actes techniques médicaux (codage CCAM), à l'exception de ceux des anatomo-pathologistes.

Étant donné la complexité d'un tel système d'information, il est encore dans sa phase de consolidation et le traitement des données demande parfois des temps très longs liés aux vérifications qui n'ont pas pu être faites avant la mise en ligne de la base de données, **Dans tous les cas, les résultats ont valeur d'orientation, dégageant les grandes tendances, Ils peuvent toujours faire l'objet de corrections dans des analyses postérieures.**

¹¹ Le SNIIRAM est un système médicalisé d'informations mis en œuvre par la CNAMTS à compter du 1er janvier 2003, en application de l'article L 161-28-1 du code de la Sécurité sociale,

¹² Actuellement, le Régime général reçoit pour traitement environ 1 milliard de feuilles de soins par an, dont environ 70 à 80 % sous forme de flux électroniques,

¹³ Lorsque les séquelles d'un accident du travail ou d'une maladie professionnelle sont consolidées, le médecin-conseil convoque l'assuré pour un examen et évalue son taux d'incapacité permanente (IPP), Une rente est alors attribuée en cas d'incapacité permanente (IPP) $\geq 10\%$, en cas d'IPP $< 10\%$, cette rente est versée sous la forme d'un capital

4.9.7 Description de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)

Les prestations sont consultables par patients et les consommations proviennent du SNIIR-AM.

Extrait du Point de repère N° 25 –septembre 2009 : L'Échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites Laurence de Roquefeuil, Anna Studer, Anke Neumann, Yvon Merlière

« , [...] L'arrêté du 20 juin 2005 paru au Journal officiel du 19 août 2005 relatif à la mise en œuvre du système d'informations inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) prévoit dans son article 3 qu' « *un échantillon généraliste [...] représentatif des personnes protégées des régimes est constitué, afin d'assurer le suivi de la consommation de soins et des taux de recours aux soins, Sa durée de conservation est de vingt ans au-delà de l'année en cours* ». Ce panel, appelé Échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), est géré par la CNAMTS et a fait l'objet d'un accord de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL, Accords CNIL AT/CPZ/SVT/JB/DP/CR05222O du 14 juin 2005 et DP/CR071761 du 28 août 2007). [...] S'il ne couvre actuellement que le régime général à l'exception des fonctionnaires et des étudiants¹⁴, il a vocation à s'étendre à l'ensemble des régimes d'assurance maladie.

[...] Mode de tirage : La population vivante en France est équidistribuée selon la clé de contrôle du NIR des individus, Le numéro de clé de contrôle du NIR varie de 1 à 97. Les bénéficiaires de l'EGB sont ceux dont la clé de contrôle du NIR est égal à une seule de ces valeurs (confidentielle), le taux de sondage de l'EGB est donc de 1/97°. La répartition par tranche d'âge de 5 ans et par sexe de la population vivante en France est indépendante de la clé de contrôle du NIR des individus et par conséquent représentative de la répartition nationale. [...] Cette vérification était essentielle compte tenu de l'influence déterminante de l'âge et du sexe de la population sur les dépenses de santé.

[...] L'EGB est un échantillon vivant [...]. Chaque trimestre, il s'enrichit des nouveau-nés, des étrangers venant travailler en France et de leurs ayants droit ; tant qu'il ne couvre que le régime général, il s'enrichit également des personnes nouvellement affiliées à ce régime pour cause de changement de situation professionnelle.

[...] Au 1^{er} janvier 2009, pour l'ensemble des régimes, le taux de surévaluation des effectifs du RNIAM par rapport à la population résidente en France estimée par l'Insee est de 3,32 %. Si l'on applique ce taux à la population du régime général hors SLM, l'effectif moyen (Moyenne de la population au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2008,) de personnes protégées par ce régime au cours de l'année 2008 est estimé à 47 452 974 personnes. L'écart entre cet effectif estimé et celui calculé à partir de l'EGB est de 1,2 %. Cet écart s'explique par le fait que l'EGB est constitué à partir d'un référentiel centralisé du régime général, le référentiel des individus (RFI), distinct du RNIAM, même s'il lui est relié quotidiennement. [...]

[...] En revanche, l'EGB connaît les trois mêmes limites que tous les systèmes d'informations de l'Assurance maladie :

- il ne contient aucune autre donnée socio-démographique que l'âge, le sexe, la date de décès, la caisse d'affiliation et l'affiliation à la CMUC.
- par construction, l'échantillon ne contient que des informations concernant les soins effectivement remboursés,
- par ailleurs, si ces bases de données comportent des informations de nature médicale, elles ne contiennent aucune information clinique (examen du malade par le médecin, résultats d'examens biologiques ou d'imagerie médicale) alors qu'elles pourraient éclairer les études épidémiologiques ou les analyse des pratiques.
- L'EGB comporte enfin une limite liée à sa nature même d'échantillon : bien qu'il regroupe plus de 600 000 personnes, il ne permet pas de réaliser des études se rapportant à des examens médicaux peu fréquents ou à des maladies rares (34 personnes dans l'EGB prises en charge pour ALD au titre de la mucoviscidose en 2007 par exemple).»

4.9.8 Représentativité de l'échantillon

¹⁴ Les fonctionnaires et les étudiants sont assurés par des sections locales mutualistes (SLM) faisant office de centres de sécurité sociale, Au 31 décembre 2008, ces organismes assurent la protection sociale de plus de 7,3 millions de personnes (Mutuelle générale de l'éducation nationale MGEN, Mutuelle de la fonction publique MFP, La mutuelle des Etudiants LMDE, Mutuelle générale de la police MGP,,),

L'EGB n'étant pas inter-régime, d'une sélection à l'autre le bénéficiaire peut ne pas être intégré à l'échantillon selon qu'il reste ou non au régime général. S'il n'est plus sélectionné, ses consommations de soins ne sont plus chargées dans l'EGB (hormis quelques exceptions). Dans ce cas, les patients sélectionnés pour les études longitudinales représentent un sous-ensemble de l'EGB car il est nécessaire que ceux-ci aient été maintenus dans l'EGB tout au long de la période étudiée. Il est difficile dans ce cas d'extrapoler les résultats à la population France entière.

Listings

Table-annexe 4: Liste des diagnostics des bénéficiaires en prévention secondaire retenus pour l'étude et leur codification	
Libellé CIM 10	Code CIM10
Accident vasculaire cérébral, non précise comme étant hémorragique ou par infarctus	I64
Anévrisme aortique et dissection	I71
Anévrisme de localisation non précisée	I729
Angine de poitrine	I20
Angine de poitrine instable	I200
Athérosclérose	I70
Athérosclérose des artères distales	I702
Atteintes non rhumatismales de la valvule aortique	I35
Atteintes non rhumatismales de la valvule mitrale	I34
Autres anévrismes	I72
Autres cardiopathies ischémiques aiguës	I24
Autres formes de cardiopathie ischémique chronique	I258
Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	I62
Autres maladies cérébrovasculaires	I67
Autres maladies vasculaires périphériques	I73
Autres vasculopathies nécrosantes	M31
Cardiopathie ischémique chronique	I25
Complications de cardiopathies et maladies cardiaques mal définies	I51
Embolie et thrombose artérielles	I74
Hémiplégie	G81
Hémiplégie spastique	G811
Hémiplégie, sans précision	G819
Hémorragie intracérébrale	I61
Hémorragie intracrânienne (non traumatique), sans précision	I629
Hémorragie sous-arachnoïdienne	I60
Hypertension essentielle (primitive)	I10
Hypertension secondaire	I15
Infarctus aigu du myocarde	I21
Infarctus cérébral	I63
Insuffisance cardiaque	I50
Myocardiopathie	I42
Occlusion et sténose des artères précérébrales, n'entraînant pas un infarctus cérébral	I65
Présence d'implant et de greffe vasculaires coronaires	Z955
Séquelles de maladies cérébrovasculaires	I69

Table-annexe 5. Liste des médicaments antihypertenseurs retenus pour l'étude et leur classification

Classe ATC	Codification 1	Codification 2
FUROSEMIDE ET EPARGNEURS POTASSIQUES	Monothérapie	Diurétiques de l'anse
RESERPINE ET DIURETIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
PINDOLOL ET CLOPAMIDE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ATENOLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OXPRENOLOL ET DIHYDRALAZINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
BISOPROLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie faible dose	Bithérapie faible dose
METOPROLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
NEBIVOLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OXPRENOLOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
BENZAEPRILOL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
CAPTOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ENALAPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
FOSINOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
LISINOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
PERINDOPRIL ET INDAPAMIDE	Bithérapie faible dose	Bithérapie faible dose
QUINAPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
RAMIPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ZOFENOPRIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
CANDESARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
EPROSARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
IRBESARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
LOSARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OLMESARTAN MEDOXOMIL ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
TELMISARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
VALSARTAN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ALISKIREN ET THIAZIDIQUES	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ATENOLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
METOPROLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
ENALAPRIL ET LERCANIDIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
PERINDOPRIL ET AMLODIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
TRANDOLAPRIL ET VERAPAMIL	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe

VALSARTAN ET AMLODIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
OLMESARTAN MEDOXOMIL ET AMLODIPINE	Bithérapie fixe	Bithérapie fixe
CANDESARTAN	Monothérapie	ARAI
EPROSARTAN	Monothérapie	ARAI
IRBESARTAN	Monothérapie	ARAI
LOSARTAN	Monothérapie	ARAI
OLMESARTAN MEDOXOMIL	Monothérapie	ARAI
TELMISARTAN	Monothérapie	ARAI
VALSARTAN	Monothérapie	ARAI
ACEBUTOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
ATENOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
BETAXOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
BISOPROLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
CARVEDILOL	Monothérapie	Bêta bloquant
CELIPROLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
LABETALOL	Monothérapie	Bêta bloquant
METOPROLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
NADOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
NEBIVOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
PINDOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
PROPRANOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
SOTALOL	Monothérapie	Bêta bloquant
TIMOLOL	Monothérapie	Bêta bloquant
CICLETANINE	Monothérapie	Central/périphérique
CLONIDINE	Monothérapie	Central/périphérique
GUANFACINE	Monothérapie	Central/périphérique
METHYLDOPA (RACEMIQUE)	Monothérapie	Central/périphérique
MOXONIDINE	Monothérapie	Central/périphérique
PRAZOSINE	Monothérapie	Central/périphérique
RILMENIDINE	Monothérapie	Central/périphérique
URAPIDIL	Monothérapie	Central/périphérique
BUMETANIDE	Monothérapie	Diurétique de l'anse
FUROSEMIDE, EPARGNEURS POTASSIQUES	Monothérapie	Diurétique de l'anse
FUROSEMIDE	Monothérapie	Diurétique de l'anse
PIRETANIDE	Monothérapie	Diurétique de l'anse

AMILORIDE	Monothérapie	Diurétique épargneur potassique
EPLERENONE	Monothérapie	Diurétique épargneur potassique
SPIRONOLACTONE	Monothérapie	Diurétique épargneur potassique
"DIURETIQUES "LOW CEILING"	Monothérapie	Diurétique thiazidique
ALTIZIDE, EPARGNEURS POTASSIQUES	Monothérapie	Diurétique thiazidique
HYDROCHLOROTHIAZIDE, EPARGNEURS PO	Monothérapie	Diurétique thiazidique
HYDROCHLOROTHIAZIDE	Monothérapie	Diurétique thiazidique
INDAPAMIDE	Monothérapie	Diurétique thiazidique
BENAZEPRIL	Monothérapie	IEC
CAPTOPRIL	Monothérapie	IEC
ENALAPRIL	Monothérapie	IEC
FOSINOPRIL	Monothérapie	IEC
LISINOPRIL	Monothérapie	IEC
MOEXIPRIL	Monothérapie	IEC
PERINDOPRIL	Monothérapie	IEC
QUINAPRIL	Monothérapie	IEC
RAMIPRIL	Monothérapie	IEC
TRANDOLAPRIL	Monothérapie	IEC
ZOFENOPRIL	Monothérapie	IEC
AMLODIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
DILTIAZEM	Monothérapie	Inhibiteur calcique
FELODIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
ISRADIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
LACIDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
LERCANIDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
MANIDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
NICARDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
NIFEDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
NITRENDIPINE	Monothérapie	Inhibiteur calcique
VERAPAMIL	Monothérapie	Inhibiteur calcique

Résultats annexes - Premiers événement survenu – persistance du traitement initial

Table-annexe 6. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux – Patients (population 3)

Traitement initial	Effectif	Modification sans arrêt (changement)	Arrêt temporaire		En arrêt de traitement à la fin du suivi	Décès	Aucune modification
			Reprise sans modification	Reprise avec modification			
Total population 3	6 924 (100%)	1 621 (23,41%)	1 841 (26,59%)	224 (3,24%)	1 894 (27,35%)	80 (1,16%)	1 264 (18,26%)
Patients en Monothérapie (N)	5 961 (100%)	1 475 (24,74%)	1 521 (25,52%)	207 (3,47%)	1 682 (28,22%)	62 (1,04%)	1 014 (17,01%)
par diurétique thiazidiques(N)	472 (100%)	152 (32,20%)	111 (23,52%)	42 (8,90%)	119 (25,21%)	4 (0,85%)	44 (9,32%)
par diurétique épargneur K(N)	218 (100%)	48 (22,02%)	36 (16,51%)	6 (2,75%)	100 (45,87%)	9 (4,13%)	19 (8,72%)
par diurétique de l'anse(N)	468 (100%)	119 (25,43%)	81 (17,31%)	17 (3,63%)	181 (38,68%)	31 (6,62%)	39 (8,33%)
par bêtabloquant(N)	1 615 (100%)	346 (21,42%)	418 (25,88%)	53 (3,28%)	556 (34,43%)	9 (0,56%)	233 (14,43%)
par ICa(N)	845 (100%)	296 (35,03%)	157 (18,58%)	25 (2,96%)	241 (28,52%)	4 (0,47%)	122 (14,44%)
par IEC(N)	779 (100%)	193 (24,78%)	234 (30,04%)	32 (4,11%)	152 (19,51%)	4 (0,51%)	164 (21,05%)
par ARAII(N)	1 403 (100%)	249 (17,75%)	464 (33,07%)	28 (2,00%)	288 (20,53%)	1 (0,07%)	373 (26,59%)
Par centraux ou périphériques(N)	161 (100%)	72 (44,72%)	20 (12,42%)	4 (2,48%)	45 (27,95%)	0 (0,00%)	20 (12,42%)
Patients en Bithérapie faible dose(N)	314 (100%)	53 (16,88%)	107 (34,08%)	6 (1,91%)	67 (21,34%)	0 (0,00%)	81 (25,80%)
Patients en bithérapie	263 (100%)	50 (19,01%)	79 (30,04%)	10	65 (24,71%)	3 (1,14%)	56 (21,29%)

fixe(N)				(3,80%)			
Patients en bithérapie libre(N)	386 (100%)	43 (11,14%)	134 (34,72%)	1 (0,26%)	80 (20,73%)	15 (3,89%)	113 (29,27%)

Dans ce tableau, les patients mis sous diurétiques épargneur potassique ou de l'anse en première intention ou encore ceux qui sont sous bithérapie libre totalisent presque 70% (55/80) des décès comme première cause d'arrêt du traitement.

Pour la suite de l'analyse, nous avons regroupé les patients qui ont arrêté le traitement suite au décès dans la catégorie « sans événement » pour ceux qui n'ont eu aucune modification de traitement jusqu'au décès.

Table-annexe 7. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux – Patients (population 3)

	Changement	Arrêt partiel		Arrêt définitif	Sans modification	
		Reprise sans modification	Reprise avec modification			
Effectif	1621	1841	224	1894	1344	
Globalement	23,41	26,59	3,24	27,35	19,41	100%
Diurétique thiazidique	32,20	23,52	8,90	25,21	10,17	100%
Diurétique épargneur potassique	22,02	16,51	2,75	45,87	12,84	100%
Diurétique de l'anse	25,43	17,31	3,63	38,68	14,96	100%
Bêta bloquant	21,42	25,88	3,28	34,43	14,98	100%
Inhibiteur calcique	35,03	18,58	2,96	28,52	14,91	100%
IEC	24,78	30,04	4,11	19,51	21,57	100%
ARAI	17,75	33,07	2,00	20,53	26,66	100%
Central/périphérique	44,72	12,42	2,48	27,95	12,42	100%
Bithérapie faible dose	16,88	34,08	1,91	21,34	25,80	100%
Bithérapie fixe	19,01	30,04	3,80	24,71	22,43	100%
Bithérapie libre	11,14	34,72	0,26	20,73	33,16	100%

Table-annexe 8. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux - Patients (population 3) - Tableau des effectifs

	Changement	Arrêt partiel		Arrêt définitif	Sans modification
		Reprise sans modification	Reprise avec modification		
Diurétique thiazidique	152	111	42	119	48
Diurétique épargneur potassique	48	36	6	100	28
Diurétique de l'anse	119	81	17	181	70
Bêta bloquant	346	418	53	556	242
Inhibiteur calcique	296	157	25	241	126
IEC	193	234	32	152	168
ARAI	249	464	28	288	374
Central/périphérique	72	20	4	45	20

Bithérapie faible dose	53	107	6	67	81
Bithérapie fixe	50	79	10	65	59
Bithérapie libre	43	134	1	80	128

Étant donné la faiblesse des effectifs lorsqu'on distingue un arrêt partiel avec ou sans modification à la reprise, nous avons décidé de regrouper ces deux catégories.

Résultats complémentaires

4.9.9 Description du premier événement survenu – population 3

Globalement.

- l'arrêt partiel se produit en premier dans 33% des cas.
- l'arrêt définitif est inaugural dans 27% des cas.
- le changement thérapeutique n'intervient en premier que dans 23% des cas.

Dans le cas des diurétiques thiazidiques.

- l'arrêt partiel se produit en premier dans 36% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 30% des cas.
- l'arrêt définitif est inaugural dans 25% des cas.

Dans le cas de diurétique épargneur potassique.

- l'arrêt définitif est inaugural dans 46% des cas.
- l'arrêt partiel se produit en premier dans 22% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 21% des cas.

Dans le cas de diurétique de l'anse.

- l'arrêt définitif est inaugural dans 37% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 25% des cas.
- l'arrêt partiel se produit en premier dans 24% des cas.

Dans le cas de bêtabloquant.

- l'arrêt définitif est inaugural dans 34% des cas.
- l'arrêt partiel se produit en premier dans 33% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 21% des cas.

Dans le cas d'inhibiteur calcique.

- le changement thérapeutique intervient en premier dans 34% des cas
- l'arrêt définitif est inaugural dans 29% des cas.
- l'arrêt partiel se produit en premier dans 25% des cas.

Dans le cas d'IEC.

- l'arrêt partiel se produit en premier dans 38% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 24% des cas
- l'arrêt définitif est inaugural dans 20% des cas.

Dans le cas d'ARAI.

- l'arrêt partiel se produit en premier dans 39% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 17% des cas
- l'arrêt définitif est inaugural dans 21% des cas.

Dans le cas des centraux ou des périphériques.

- le changement thérapeutique intervient en premier dans 44% des cas
- l'arrêt définitif est inaugural dans 28% des cas.
- l'arrêt partiel se produit en premier dans 17% des cas.

Dans le cas de bithérapie faible dose.

- l'arrêt partiel se produit en premier dans 39% des cas
- l'arrêt définitif est inaugural dans 21% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 16% des cas

Dans le cas de bithérapie fixe.

- l'arrêt partiel se produit en premier dans 37% des cas
- l'arrêt définitif est inaugural dans 25% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 19% des cas

Dans le cas de bithérapie libre.

- l'arrêt partiel se produit en premier dans 37% des cas
- l'arrêt définitif est inaugural dans 21% des cas.
- le changement thérapeutique intervient en premier dans 11% des cas

Table-annexe 9. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux – (population 3)

% en ligne	Changement	Arrêt partiel	Arrêt définitif	Sans modification	Effectifs
Effectifs	1 621	2 065	1 894	1 344	6 924
Globalement	22,59	33,28	27,35	16,78	
Monothérapie	23,87	32,54	28,22	15,37	5 961
Diurétique thiazidique	30,93	35,59	25,21	8,26	472
Diurétique épargneur potassique	21,10	22,02	45,87	11,01	218
Diurétique de l'anse	24,57	24,36	38,68	12,39	468
Bêta bloquant	20,74	32,69	34,43	12,14	1615
Inhibiteur calcique	33,85	24,85	28,52	12,78	845
IEC	23,62	38,25	19,51	18,61	779
ARAII	17,11	38,92	20,53	23,45	1403
Central/périphérique	44,10	17,39	27,95	10,56	161
Bithérapie faible dose	15,92	39,17	21,34	23,57	314
Bithérapie fixe	18,63	37,26	24,71	19,39	263
Bithérapie libre	10,88	37,05	20,73	31,35	386

Table-annexe 10. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux – patients décédés (Population 3 – N=322)

% en ligne	Changement	Arrêt partiel	Arrêt définitif	Sans modification
Effectifs	66	29	147	80
Globalement	20,19	11,49	45,65	22,67
Monothérapie	23,66	9,92	45,04	21,37
Diurétique thiazidique	33,33	23,81	28,57	14,29
Diurétique épargneur potassique	5,26	5,26	42,11	47,37
Diurétique de l'anse	17,71	9,38	43,75	29,17
Bêta bloquant	34,38	21,88	18,75	25,00
Inhibiteur calcique	34,38	3,13	50,00	12,50
IEC	20,69	6,90	58,62	13,79

ARAII	29,63	3,70	66,67	0,00
Central/périphérique	16,67	0,00	83,33	0,00
Bithérapie faible dose	25,00	0,00	75,00	0,00
Bithérapie fixe	9,09	18,18	45,45	27,27
Bithérapie libre	2,22	20,00	46,67	31,11

Table-annexe 11. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux – patients en prévention secondaire (Population 3)

% en ligne	Changement	Arrêt partiel	Arrêt définitif	Sans modification
Effectifs	293	417	232	298
Globalement	22,90	35,73	18,71	22,66
Monothérapie	25,37	35,12	20,55	18,97
Diurétique thiazidique	30,95	33,33	28,57	7,14
Diurétique épargneur potassique	12,50	18,75	62,50	6,25
Diurétique de l'anse	18,11	35,43	33,86	12,60
Bêta bloquant	29,18	39,15	15,30	16,37
Inhibiteur calcique	32,19	28,77	19,86	19,18
IEC	20,61	35,76	18,18	25,45
ARAII	20,00	39,35	16,13	24,52
Central/périphérique	45,45	4,55	18,18	31,82
Bithérapie faible dose	21,21	39,39	15,15	24,24
Bithérapie fixe	40,00	26,67	10,00	23,33
Bithérapie libre	10,31	39,01	12,56	38,12

Table-annexe 12. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux – patients en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaire (Population 3)

% en ligne	Changement	Arrêt partiel	Arrêt définitif	Sans modification
Effectifs	340	476	342	337
Globalement	21,67	35,45	22,88	20,00
Monothérapie	22,71	35,43	22,71	19,15
Diurétique thiazidique	36,89	36,89	19,42	6,80
Diurétique épargneur potassique	29,09	32,73	29,09	9,09
Diurétique de l'anse	32,53	24,10	33,73	9,64
Bêta bloquant	22,12	33,18	29,49	15,21

Inhibiteur calcique	31,06	28,79	25,76	14,39
IEC	21,51	37,74	18,11	22,64
ARAII	13,98	40,00	19,04	26,99
Central/périphérique	40,00	25,00	20,00	15,00
Bithérapie faible dose	11,63	38,37	24,42	25,58
Bithérapie fixe	16,42	31,34	29,85	22,39
Bithérapie libre	19,23	36,54	15,38	28,85

Table-annexe 13. Description du premier événement survenu après l'initiation du traitement selon les traitements antihypertenseurs initiaux –patients en prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaire - Population 3

% en ligne	Changement	Arrêt partiel	Arrêt définitif	Sans modification
Effectifs	340	476	342	337
Globalement	22,82	31,77	31,51	13,89
Monothérapie	23,89	30,89	32,10	13,13
Diurétique thiazidique	29,05	35,47	26,61	8,87
Diurétique épargneur potassique	19,05	18,37	50,34	12,24
Diurétique de l'anse	25,19	18,99	42,64	13,18
Bêta bloquant	18,35	30,98	40,20	10,47
Inhibiteur calcique	34,92	22,93	31,39	10,76
IEC	26,65	39,83	21,20	12,32
ARAII	18,13	38,30	22,09	21,49
Central/périphérique	44,54	18,49	31,09	5,88
Bithérapie faible dose	16,92	39,49	21,03	22,56
Bithérapie fixe	15,66	41,57	25,30	17,47
Bithérapie libre	8,11	33,33	39,64	18,92

4.9.10 Médiane de survenue du premier événement

Table-annexe 14. Médiane (jour) de survenue d'une première modification ou rupture de traitement après l'initiation du traitement - Population 3				
Traitement initial	Effectif	Modification thérapeutique (médiane en jours)	Arrêt temporaire (médiane en jours)	En arrêt de traitement avant la fin du suivi (médiane en jours)
Total	6 924	89,0	140,0	191,0
Patients en monothérapie	5 961	91,0	140,0	189,0
par diurétique thiazidiques	472	91,5	123,5	191,0
par diurétique épargneur K	218	105,0	134,0	160,0
par diurétique de l'anse	468	70,0	130,0	176,5
par bêtabloquant	1 615	102,5	131,0	195,0
par ICa	845	70,0	158,5	152,0
par IEC	779	120,0	148,0	233,0
par ARAII	1 403	91,0	148,0	242,0
Par centraux ou périphériques	161	75,0	125,0	188,0
Bithérapie faible dose	314	104,0	141,5	165,0
Patients en bithérapie fixe	263	92,0	147,0	242,0
Patients en bithérapie libre	386	69,0	134,5	231,0

Table-annexe 15. Médiane (jours) de survenue d'une première modification ou rupture de traitement après l'initiation du traitement – patients en prévention secondaire (Population 3)

Traitement initial	Effectif	Modification thérapeutique (jour)	Arrêt temporaire (jour)	En arrêt de traitement à la fin du suivi (jour)
Total	1 240	75,0	141,0	251,0
Patients en monothérapie	954	77,0	141,0	239,0
par diurétique thiazidiques	42	83,5	163,0	280,0
par diurétique épargneur K	16	59,0	126,0	131,0
par diurétique de l'anse	127	90,0	138,0	210,5
par bêtabloquant	281	73,0	140,0	267,5
par ICa	146	54,0	142,0	151,0
par IEC	165	84,5	149,0	238,0
par ARAlI	155	85,0	136,0	327,0
Par centraux ou périphériques	22	60,0	106,0	291,5
Bithérapie faible dose	33	52,0	137,0	226,5
Patients en bithérapie fixe	30	63,5	123,0	276,0
Patients en bithérapie libre	223	75,0	141,5	313,0

Table-annexe 16. Médiane (jours) de survenue d'une première modification ou rupture de traitement après l'initiation du traitement – patients en prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaires (Population 3)

Traitement initial	Effectif	Modification thérapeutique (jour)	Arrêt temporaire (jour)	En arrêt de traitement à la fin du suivi (jour)
Total	1 495	90,0	143,0	210,0
Patients en monothérapie	1 290	93,0	145,5	213,0
par diurétique thiazidiques	103	71,0	110,0	178,0
par diurétique épargneur K	55	94,0	134,0	172,5
par diurétique de l'anse	83	58,5	141,0	160,0
par bêtabloquant	217	117,0	149,0	224,0
par ICa	132	70,5	154,5	250,0
par IEC	265	111,5	142,0	278,0
par ARAI	415	93,0	154,0	212,5
Par centraux ou périphériques	20	36,0	139,0	117,5
Bithérapie faible dose	86	121,0	136,5	174,5
Patients en bithérapie fixe	67	55,0	150,0	208,0
Patients en bithérapie libre	52	54,0	114,0	220,0

Table-annexe 17. Médiane (jours) de survenue d'une première modification ou rupture de traitement après l'initiation du traitement – patients en prévention primaire sans facteurs de risque cardiovasculaires (Population 3).

Traitement initial	Effectif	Modification thérapeutique (jour)	Arrêt temporaire (jour)	En arrêt de traitement à la fin du suivi (jour)
Total	4 189	94,0	139,0	177,0
Patients en monothérapie	3 717	94,5	137,0	177,0
par diurétique thiazidiques	327	114,0	123,0	190,0
par diurétique épargneur K	147	117,5	133,0	160,0
par diurétique de l'anse	258	68,0	122,5	160,0
par bêtabloquant	1 117	109,0	126,0	176,5
par ICa	567	72,0	168,5	138,0

par IEC	349	130,0	149,0	205,0
par ARAI	833	90,5	147,5	241,5
Par centraux ou périphériques	119	77,0	125,5	188,0
Bithérapie faible dose	195	111,0	154,5	142,0
Patients en bithérapie fixe	166	140,5	156,5	242,0
Patients en bithérapie libre	111	64,0	134,0	156,0

Table-annexe 18: Médiane (jours) de survenue d'une première modification ou rupture de traitement après l'initiation du traitement – patients décédés (Population 3)

Traitement initial	Effectif	Modification thérapeutique (médiane en jours)	Arrêt temporaire (médiane en jours)	En arrêt de traitement avant le décès
Total	322	66,0	125,0	347,0
Patients en monothérapie	262	65,5	129,0	336,5
par diurétique thiazidiques	21	52,0	138,0	333,0
par diurétique épargneur K	19	24,0	132,0	295,5
par diurétique de l'anse	96	58,0	116,0	263,0
par bêtabloquant	32	102,5	142,0	374,0
par ICa	32	70,0	86,0	317,0
par IEC	29	118,0	133,0	326,5
par ARAI	27	87,0	117,5	375,0
Par centraux ou périphériques	6	104,5	138,5	362,0
Bithérapie faible dose	4	165,5	67,0	395,0
Patients en bithérapie fixe	11	70,0	121,5	324,0
Patients en bithérapie libre	45	61,0	118,5	378,0



Toutes nos publications sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr