



Rapport

Etude coût-efficacité des traitements antihypertenseurs en primo-prescription en France

VERSION 7.0
AVRIL 2013



ETUDE COÛT-EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS EN PRIMO- PRESCRIPTION EN FRANCE

RAPPORT

PREPARÉ POUR

Fabienne MIDY

Chef de projet

Service de l'Évaluation économique et de la Santé publique

Haute Autorité de santé

2, avenue du Stade de France

93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

France

<http://www.has-sante.fr>

Tél. 03.81.39.06.52

Sec. 01 55 93 71 82/23

e-mail : f.midy@has-sante.fr

PREPARE PAR

Aikaterini Vellopoulou, MSc

Laetitia Gerlier, MSc

Frédérique Maurel, MSc

Mark Lamotte, MD

REFERENCE

Codes projet: initial **380365**, mise à jour **604735**

DATE

Avril 2013

Version 7.0

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Nom
AHT	Antihypertenseur
ALD	Affection longue durée
AM	Assurance maladie
ARA2	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVG	Année de vie gagnée
BB	Bêtabloquant
CI	Intervalle de confiance
CIM10	Classification internationale des maladies
CMU	Couverture maladie universelle
CMU-c	CMU-complémentaire
CT	Cholestérol total
CV	Cardio-vasculaire
CVD	Maladie cardio-vasculaire
DCI	Dénomination commune internationale
DDD	Defined Daily Dose
DIU	Diurétiques thiazidiques
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
ENCC	Etudes nationales de coûts à méthodologie commune
FDR	Facteur de risque
GHM	Groupes homogènes de malades
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	Insuffisance cardiaque
ICa	Inhibiteur calcique
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
LHD	Lipoprotéines de haute densité
MC	Maladie Coronarienne
MPR	Indice de possession de médicament
NMB	Bénéfice monétaire net
OR	Odds ratio
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RR	Risque relatif
SD	Écart-type
SNIIRAM	Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie
WTP	Propension à payer

TABLE DES MATIÈRES

1. RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE.....	2
1.1 OBJECTIFS.....	2
1.2 METHODOLOGIE	2
1.3 RÉSULTATS.....	2
1.4 DISCUSSION ET CONCLUSION	ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.
2. INTRODUCTION.....	2
2.1 DÉFINITION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE.....	2
2.2 EPIDEMIOLOGIE	2
2.2.1 Incidence de l'HTA.....	2
2.2.2 Prévalence de l'HTA.....	2
2.3 TRAITEMENT RECOMMANDÉ DE L'HTA EN FRANCE.....	2
2.3.1 Recommandation sur l'initiation du traitement.....	2
2.3.2 Recommandation sur le choix du traitement.....	2
2.4 SAISINE.....	2
3. OBJECTIFS.....	2
4. DESCRIPTION DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE	2
4.1 PERSPECTIVE	2
4.2 POPULATION DE L'ÉTUDE.....	2
4.3 INTERVENTIONS ANALYSÉES.....	2
4.4 CRITÈRES D'ÉVALUATION ET TECHNIQUE D'ANALYSE	2
4.4.1 Critères d'évaluation.....	2
4.4.2 Technique d'analyse.....	2
4.5 OUTILS DE L'ANALYSE.....	2
4.6 HORIZON TEMPOREL.....	2
4.7 ACTUALISATION	2
5. MODÈLE MÉDICO-ÉCONOMIQUE.....	2
5.1 STRUCTURE DU MODÈLE	2
5.1.1 Etats de santé et événements.....	2
5.1.2 Structure en prévention primaire.....	2
5.1.3 Prévention secondaire	2
5.2 DONNÉES UTILISÉES DANS LE MODÈLE	2
5.2.1 Risques de base.....	2
5.2.1.1 Risques de base des événements CV, prévention primaire	2
5.2.1.2 Risques de base associés au diabète ou aux pathologies rénales.....	2
5.2.1.3 Risque de base des événements CV, prévention secondaire	2
5.2.1.4 Taux de mortalité en cas d'événement CV.....	2
5.2.2 Espérance de vie en fin de modélisation.....	2
5.2.3 Données d'efficacité des antihypertenseurs.....	2
5.2.3.1 Effet des AHT sur la baisse de PAS et définition de la notion de contrôle	2
5.2.3.2 Efficacité dans la réduction du risque de maladie coronarienne	2
5.2.3.3 Efficacité dans la réduction du risque d'AVC.....	2
5.2.3.4 Efficacité dans la réduction du risque d'insuffisance cardiaque.....	2
5.2.3.5 Efficacité dans la réduction du risque de diabète et maladie rénale.....	2
5.2.3.6 Synthèse des méta-analyses utilisées dans le modèle	2
5.2.3.7 Efficacité des combinaisons de classes dans la réduction des risques cérébro et cardiovasculaires.....	2

5.2.3.8	Risque d'événement CV en fonction du niveau de contrôle de la PAS	2
5.2.3.9	Données de non-persistence et de reprise d'un traitement.....	2
5.2.4	DONNÉES DE COÛTS.....	2
5.2.4.1	Coût des traitements médicamenteux.....	2
5.2.4.2	Coût de suivi de l'HTA	2
5.2.4.3	Coût de suivi du diabète	2
5.2.4.4	Coût des événements aigus	2
5.2.4.5	Coût de suivi post-événement	2
5.2.4.6	Coût HTA résistante	2
5.2.4.7	Coûts extrapolés	2
5.3	RAPPEL DES PRINCIPAUX POINTS DE MÉTHODE DU MODÈLE.....	2
5.3.1	CRITÈRE D'ÉVALUATION.....	2
5.3.2	PROFILS DES PATIENTS MODELISES	2
5.3.3	STRATÉGIES COMPARÉES	2
5.3.4	CALCUL DES ANNÉES DE VIE ET DES COÛTS	2
5.3.4.1	Coût total de prise en charge.....	2
5.3.4.2	Coût des AHT.....	2
5.3.4.3	Années de vie gagnées	2
5.4	ANALYSE DE SENSIBILITÉ	2
5.4.1	ANALYSE PROBABILISTE.....	2
5.4.2	ANALYSES DE SENSIBILITÉ EN SCÉNARIO.....	2
6.	RÉSULTATS	2
6.1	RÉSULTATS DESCRIPTIFS	2
6.2	ANALYSE DE L'EFFICIENCE, CAS DE BASE (PROFIL HOMME, 65 ANS, 150 MMHG).....	2
6.3	ANALYSE DE L'EFFICIENCE, AUTRES PROFILS DÉFINIS EN FAISANT VARIER LE SEXE, L'ÂGE ET LA PAS.....	2
6.3.1	Femmes, 65 ans, 150mmHg (seuil PAS 141mmHg).....	2
6.3.2	Hommes, 65 ans, PAS de 160mmHg (seuil PAS 142mmHg) et 180mmHg (seuil PAS 153mmHg)	2
6.3.3	Hommes, 55 ans et 74 ans, 150mmHg (seuil PAS 141mmHg).....	2
6.4	ANALYSES DE SENSIBILITÉ EN SCÉNARIO.....	2
6.4.1	AS#1 Les prix journaliers de traitement d'une classe.....	2
6.4.2	AS #2 Impact du diabète	2
6.4.3	AS #3 monothérapie pendant 3 lignes et annulation de la persistance.....	2
6.4.4	AS #4 augmentation du profil de risque.....	2
6.4.5	AS #5 Quel serait l'impact de l'introduction des bithérapies en première ligne ?	2
7.	DISCUSSION DES PRINCIPALES LIMITES.....	2
8.	RÉFÉRENCES	2
9.	APPENDIX	2
9.1	LISTE DES PUBLICATIONS FOURNIES PAR LA HAS.....	2
9.2	MÉTA-ANALYSES NON RETENUES EN PRIORITÉ COMME SOURCE DE DONNÉES	2
9.2.1	Réduction du risque de MC.....	2
9.2.2	Réduction du risque d'AVC	2
9.2.3	Réduction du risque d'insuffisance cardiaque.....	2
9.2.4	Réduction du risque de diabète type II.....	2
9.2.5	Réduction du risque de maladie rénale.....	2
9.3	DONNÉES D'EFFICACITÉ PAR CLASSE ESTIMÉES POUR LE MODÈLE : RR D'ÉVÉNEMENTS	2
9.4	DONNÉES D'EFFICACITÉ PAR CLASSE ESTIMÉES POUR LE MODÈLE : ARRÊTS DE TOUT TRAITEMENT AHT.....	2
9.5	DONNÉES DU MODÈLE : PROBABILITÉS D'ARRÊTER TOUT TRAITEMENT.....	2
9.6	DONNÉES D'EFFICACITÉ PAR CLASSE ESTIMÉES POUR LE MODÈLE : REPRISE D'UN TRAITEMENT AHT APRÈS ARRÊT 2	
9.7	COÛT DES ÉVÉNEMENTS : LISTE DES GHM RETENUS	2

9.8	AUTRES RÉFÉRENCES MÉTHODOLOGIQUES UTILISÉES POUR LA CONSTRUCTION DU MODÈLE.....	2
9.8.1	<i>Conversion OR-RR</i>	2
9.8.2	<i>Probabilités de transition à différents horizons temporels</i>	2
9.8.3	<i>Probabilités d’avoir une PAS contrôlée</i>	2
9.8.4	<i>Calcul de la somme actualisée des années de vie (> 10 ans)</i>	2

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Stratification des niveaux de risque cardio-vasculaire (recommandations HAS 2005)	2
Tableau 2: Coefficients pour le calcul du risque de CHD, d'après équation de Framingham	2
Tableau 3: Coefficients pour le calcul du risque d'AVC, d'après l'équation de Framingham (Wolf 1991)	2
Tableau 4: Coefficients pour le calcul du risque d'IC, d'après l'équation de Framingham (Kannel 1999)	2
Tableau 5: Résumé des risques CV de bases utilisés en prévention primaire et secondaire (risques à 1 an et à 10 ans)	2
Tableau 6: Impact de la maladie rénale sur le risque d'événement CV (Valmadrid 2000)	2
Tableau 7: Risque d'événements coronaires fatal et non fatal (Marques-Vidal 2000, Ducimetière 2001)	2
Tableau 8: Probabilité d'insuffisance cardiaque fatale chez les hommes (Ho 1993)	2
Tableau 9: Probabilité d'insuffisance cardiaque fatale chez les femmes (Ho 1993)	2
Tableau 10: Espérance de vie sans événement CV et après événement IDM, AVC ou IC (cohorte 'Framingham Heart Study'), Peeters et al. 2002	2
Tableau 11: Somme des années de vie restant à vivre à la fin de l'horizon temporel de 10 ans, selon le type d'événement CV survenu, avec ou sans actualisation	2
Tableau 12: Mortalité et espérance de vie par âge et sexe, données françaises de 2009 (EuroStat)	2
Tableau 13: Valeurs de PAS initiale, seuils de contrôle, et probabilité d'être contrôlé dans le modèle, avec une monothérapie, ou une bithérapie	2
Tableau 14: Méta-analyses retenues pour les données d'efficacité du modèle	2
Tableau 15: Réduction du risque (intervalle de confiance à 95%) obtenue pour les différentes classes d'antihypertenseurs, par événement	2
Tableau 16: Part des trithérapies dans les prescriptions en France (Thales 2009)	2
Tableau 17: Coûts journalier de traitement avec les antihypertenseurs, par classe et combinaisons de classes (au 1 ^{er} juillet 2012)	2
Tableau 18: Coût de suivi des patients avec HTA, sans autre facteur de risque et en prévention primaire (coûts 2011)	2
Tableau 19 : Remboursements moyens pour le diabète de type 2 sans insuline	2
Tableau 20: Coûts des événements du modèle, à partir des données ENCC 2008 et PMSI	2
Tableau 21: Liste des coûts de suivi post-événement CV, selon statut ALD	2
Tableau 22: Prise en charge exploratoire des patients pour lesquels une HTA résistante est suspectée	2
Tableau 23 : Liste des scénarios testés dans le modèle avec une instauration de traitement en monothérapie	2
Tableau 24 : Paramètres dont les valeurs sont issues de distributions statistiques	2
Tableau 25: Répartition de la cohorte par état de santé du modèle (hors événement CV) à 1 an, 5 ans et 10 ans – profil 'Homme-65ans-150mmHg'	2
Tableau 26: Risques à 10 ans en prévention primaire, analyse 'cas de base	2
Tableau 27: Résultats descriptifs par stratégie thérapeutique - Coût total, années de vie, nombre d'ECCV, nombre de décès CCV (Analyse 'cas de base' - Profil Hommes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg)	2

Tableau 28 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	2
Tableau 29 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	2
Tableau 30 : Nombres d'événements et de décès cérébro et cardiovasculaires évités sur 10 ans pour 1000 simulations	2
Tableau 31: Niveau de risque à 10 ans (Femmes, 65 ans, PAS=150mmHg)	2
Tableau 32: Coût total et années de vie par stratégie thérapeutique, analyse 'cas de base' - Profil Femmes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg	2
Tableau 33 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	2
Tableau 34 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)	2
Tableau 35 : Niveau de risque à 10 ans (hommes, 65 ans, PAS=160 mmHg)	2
Tableau 36 : Niveau de risque à 10 ans (hommes, 65 ans, PAS=180 mmHg)	2
Tableau 37: Coût total et années de vie par stratégie thérapeutique, - Profil Hommes, 65 ans, PAS 160 mmHg, seuil 142mmHg	2
Tableau 38: Coût total et années de vie par stratégie thérapeutique, - Profil Hommes, 65 ans, PAS 180 mmHg, seuil 153mmHg	2
Tableau 39 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (hommes, 65 ans, PAS=160 mmHg)	2
Tableau 40 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (hommes, 65 ans, PAS=180 mmHg)	2
Tableau 41: Niveau de risque à 10 ans (Hommes, 55 ans, 150mmHg)	2
Tableau 42: Niveau de risque à 10 ans (Hommes, 74 ans, 150mmHg)	2
Tableau 43 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen pour un homme de 55 ans	2
Tableau 44 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen pour un homme de 74 ans	2
Tableau 45 : Analyse de sensibilité – Coûts et efficacité du traitement AHT lorsque le patient reste en monothérapie et lorsqu'il est supposé persistant	2
Tableau 46: Niveau de risque à 10 ans avec facteurs de risque (homme, 65 ans, PAS 150mmHg)	2
Tableau 47: Réduction du Risque (95% CI) obtenue pour les différentes classes d'antihypertenseurs, données du modèle	2
Tableau 48: Présentation des différentes populations identifiées dans l'étude EGB	2
Tableau 49: Caractéristiques des patients de l'étude EGB selon type de prévention et présence de facteur de risque (exclues bithérapies libres, i.e. Population 4)	2
Tableau 50: Données de persistante et d'arrêts de traitement pendant l'année de suivi, étude EGB, par classe d'antihypertenseurs	2
Tableau 51: Probabilité d'arrêter tout traitement AHT par cycle, selon la classe d'antihypertenseur prescrite en première intention, sans facteur de risque (source EGB et étude Bourgault 2005)	2
Tableau 52: Probabilité d'arrêter tout traitement AHT par cycle, selon la classe d'antihypertenseur prescrite en première intention, avec facteur de risque (source EGB et étude Bourgault 2005)	2

Tableau 53: Probabilité de reprendre un traitement AHT par cycle, selon la classe d'antihypertenseur prescrite en première intention (source Bourgault 2005) 2

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure générale (stratégies évaluées par le modèle)	2
Figure 2: Structure représentant les 25 états de santé du modèle.....	2
Figure 3: Structure de base en prévention primaire : persistance, contrôle de la PAS, et survenue d'événements CV.....	2
Figure 4: Structure de l'état de santé 'non traité' ('untreated')	2
Figure 5: Structure de l'état de santé 'HTA résistante' ('Resistant HTA').....	2
Figure 6: Structure de l'état de santé 'Insuffisance cardiaque' ('Heart Failure')	2
Figure 7: Structure de base après un événement coronarien ('History of CHD').....	2
Figure 8: Structure de base après un AVC ('History of stroke')	2
Figure 9 : Estimation d'une tendance pour le taux de persistance au-delà de la 1 ^{ère} année à partir des données de Bourgault et al. (2005), par classe d'antihypertenseur initiale	2
Figure 10 : Courbes d'acceptabilité des stratégies thérapeutiques antihypertensives. Analyse 'cas de base' - Profil Hommes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg	2
Figure 11 : Courbes d'acceptabilité des stratégies thérapeutiques antihypertensives. Analyse 'cas de base' - Profil Femmes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg	2
Figure 12 : courbes d'acceptabilité en cas de PAS initiale plus forte (hommes, 65 ans, PAS=160 mmHg)	2
Figure 13 : courbes d'acceptabilité en cas de forte PAS initiale (hommes, 65 ans, PAS=180 mmHg)	2
Figure 14 : courbes d'acceptabilité pour un homme jeune (55 ans, PAS=150 mmHg)	2
Figure 15 : courbes d'acceptabilité pour un âge avancé (hommes, 74 ans, PAS=150 mmHg)	2
Figure 16 : courbes d'acceptabilité avec un écart réduit des prix.....	2
Figure 17 : courbes d'acceptabilité en réduisant l'influence du diabète.....	2
Figure 18 : courbes d'acceptabilité en monothérapie et persistance parfaite	2
Figure 19 : courbes d'acceptabilité sur une cohorte à haut-risque cérébro-cardiovasculaire	2
Figure 20 : courbes d'acceptabilité avec introduction des bithérapies en première ligne....	2

1. Résumé de l'étude

1.1 OBJECTIFS

Les maladies cardio-vasculaires, infarctus du myocarde (IDM), angor et accident vasculaire cérébral (AVC), ont un impact significatif sur le taux de mortalité et la morbidité dans les pays occidentaux, dont la France. Leur caractère chronique crée un niveau élevé de dépenses qui peuvent être évitées ou retardées par la prévention.

L'hypertension artérielle (HTA) est un important facteur de risque de ces événements cardio-vasculaires. En outre, l'HTA est associée à une plus grande incidence de diabète et de maladie rénale qui à leur tour augmentent la probabilité d'un événement cardio-vasculaire. Par conséquent, le contrôle de l'HTA joue un rôle essentiel dans la prévention des maladies cardio-vasculaires (préventions primaire et secondaire). Les antihypertenseurs ont démontré leur efficacité dans la gestion des problèmes cardio-vasculaires en réduisant ou retardant le risque d'un premier événement cardio-vasculaire, et/ou d'une récurrence.

La Haute Autorité de Santé (HAS) souhaite déterminer la place des médicaments antihypertenseurs dans la stratégie thérapeutique française, ce qui inclut une évaluation médico-économique des différentes classes d'antihypertenseurs actuellement disponibles afin de déterminer (et éventuellement, de recommander) les stratégies thérapeutiques les plus efficaces.

La présente étude a pour objectif principal de calculer et présenter le rapport coût-efficacité de toutes les classes d'antihypertenseurs en primo-prescription en France.

1.2 METHODOLOGIE

Le modèle est un modèle état-transition (Modèle de Markov) qui a été développé à l'aide du logiciel TreeAge ProSuite 2009 avec une interface MS Excel 2007. L'horizon temporel total s'étend à la vie entière, divisée en deux périodes. La première période simule les 10 premières années du patient hypertendu, avec des cycles de Markov d'un mois la 1ère année puis d'un an pour les neuf années suivantes. Après dix ans, et en fonction des événements cardio-vasculaires (CV) survenus, une extrapolation à la vie entière est faite, en utilisant l'espérance de vie estimée à l'âge atteint par le patient.

Un individu qui entre dans le modèle a une probabilité, à chaque cycle, de rester sans événement, de développer un diabète, une maladie rénale, une phase terminale d'insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, d'avoir un AVC, une maladie coronarienne (MC, IDM ou angor), ou de mourir d'autres causes.

Les données épidémiologiques sont issues de la littérature et des sites internet des instituts statistiques officiels français.

Les coûts des événements fatals et non fatals ont été évalués à partir des coûts d'hospitalisation d'après l'ENCC et le PMSI. Les coûts de suivi après événement proviennent d'une étude sur les dépenses médicales de patients en affection longue durée (ALD). Les coûts journaliers de traitement avec les différentes classes d'antihypertenseurs ont été calculés à partir du prix public TTC (site www.ameli.fr), des dosages recommandés (DDD) et des parts de marchés des différentes spécialités en France (bases IMS).

Les données de mortalité et d'espérance de vie de la population française ont été extraites des bases de données EuroStat les plus récentes (2010). Les données d'efficacité des antihypertenseurs proviennent des méta-analyses publiées dont les critères de sélection ont été validés par la HAS. Les données de non-persistance, fournies par la HAS, proviennent d'une étude spécifique réalisée à partir de la base EGB. Le rapport coût-efficacité est donné pour chaque classe d'AHT par rapport à un cas de base 'sans traitement' (équivalent groupe « placebo » en prévention primaire, et « prise en charge standard » en prévention secondaire).

D'après les recommandations de la HAS (2011), l'actualisation des coûts et des bénéfices a été appliquée à un taux annuel de 4%.

Le critère d'efficacité principal est le coût (Euros, €) par année de vie gagnée. Le nombre d'événements CV évités par rapport au placebo est présenté séparément pour les différentes classes (critère d'efficacité secondaire). Les résultats économiques à 1 an sont également présentés avec chaque stratégie.

1.3 RÉSULTATS

Dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS initiale 150mmHg), et avec 1000 simulations, toutes les stratégies testées ont une efficacité moyenne significativement supérieure au placebo (différence d'années de vie vs. placebo : maximale +0,364 [0,362 ; 0,366] avec ICa/ICa+IEC et minimale +0,230 [0,228;0,233] avec BB/BB+IEC).

En termes de nombres d'événements évités, la stratégie la plus efficace est ICa/ICa+IEC ou IEC/IEC+Ica, avec 44 événements cérébro-cardiovasculaire (CCV) et 22 décès CCV évités par rapport à une absence de prévention primaire.

Toutes les stratégies thérapeutiques présentaient un coût total vie entière inférieur au placebo (9 560€ [9 024 ; 10 087]), excepté la séquence BB/BB+ARAI (9 593€ [8 652 ; 10 361]). Pour toutes les stratégies sauf cette dernière, le coût des traitements antihypertenseurs est donc compensé par une réduction des coûts associés aux événements CCV ou rénaux (stratégie la moins coûteuse : IEC/IEC+DIUth avec 8 725€ [8 281 ; 9 214] soit 835€ de moins que le placebo).

Les 2 stratégies associant un IEC et un DIUth maximisent le bénéfice net moyen pour une propension à payer <10 000 €/année de vie gagnée (AVG). Parmi toutes les stratégies testées, et à ce niveau de contrainte budgétaire, ces 2 stratégies maximisent chacune le bénéfice dans 15-20% des 1000 simulations. A partir de ce seuil de 10 000 €/AVG, les 2 stratégies associant un IEC et un ICa maximisent le bénéfice net moyen, dans 20-25% des simulations.

Chez les profils à faible risque d'événement CCV, comme les femmes de 65 ans, PAS initiale de 150mmHg, la stratégie « placebo » est moins coûteuse (7 092€ [6 770 ; 7 433]) que les stratégies d'instauration d'un traitement antihypertenseur (la moins chère étant IEC/IEC+DIUth, avec 7 214€ [6 925 ; 7 545]) et le nombre d'AVG avec un traitement est faible, de l'ordre de 2,8 mois par rapport aux années de vie sous placebo (14,405 [13,939 ; 14,873]).

Les 2 stratégies associant un IEC et un DIUth maximisent le bénéfice net moyen (dans 40 à 55% des simulations) pour un seuil de propension à payer compris entre 700 et 19 000 €/AVG. A partir de ce seuil de 19 000 €/AVG, les 2 stratégies associant un IEC et un ICa maximisent le bénéfice net moyen (environ 20% des simulations), chez ces patientes à faible risque CCV.

A l'opposé, un profil à plus haut risque CCV (hommes de 65 ans, PAS initiale 150mmHg, fumeur et atteint de diabète, HDL-c 65mg/mL, cholestérol total 300 mg/mL), est une population dans laquelle une prévention primaire se justifie par un nombre plus important d'AVG (maximum +AVG) et des coûts évités significatifs (jusqu'à -€ sur la vie entière) par rapport au placebo. Plus particulièrement, la stratégie « IEC en première ligne associé à un ICa en seconde ligne » maximise le bénéfice net en espérance et en probabilité dès le seuil de 5 000 €/AVG (entre 20 et 30% des simulations).

2. Introduction

Bien que les activités de prévention dans le domaine cardio-vasculaire se soient intensifiées au cours des dernières décennies, les maladies cardio-vasculaires constituent toujours une cause majeure de mortalité et de morbidité dans les pays développés, dont la France.

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires et rénales.

2.1 DÉFINITION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Son apparition dépend de facteurs génétiques et de paramètres propres au sujet, comme l'âge, le sexe, le tabagisme, la consommation d'alcool et le surpoids.

D'après les recommandations de la HAS (2005), l'hypertension artérielle est définie par l'observation confirmée d'une PAS ≥ 140 mmHg et/ou d'une PAD ≥ 90 mmHg, mesurées au cabinet médical. Les mesures sont confirmées avec 2 mesures par consultation et 3 consultations sur une période de 3 à 6 mois.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

2.2.1 Incidence de l'HTA

L'étude IHPAF (Incidence de l'Hypertension dans la Population Active Française), menée sur la population salariée française normotendue à l'inclusion (17 465 au total) indique que 3,04% chez les hommes et 1,34% chez les femmes sont devenus hypertendus la première année, après deux visites (Radi et al. 2004). Ces pourcentages incluent des patients hypertendus lors de deux visites selon les recommandations de la HAS pour confirmer la PAS (une consultation ne suffit pas).

2.2.2 Prévalence de l'HTA

Selon les données les plus récentes, la prévalence de l'HTA est de 47% chez les hommes et 35% chez les femmes (MONA LISA, 2008, 35-74 ans). Si l'on rapporte ces chiffres à la population totale, 12 millions de personnes entre 35 et 74 ans seraient hypertendues en France (INSEE, 2009).

2.3 TRAITEMENT RECOMMANDÉ DE L'HTA EN FRANCE

Le but du traitement antihypertenseur est de réduire la morbidité et la mortalité cérébro et cardiovasculaires, d'éviter le risque de maladie rénale chez les diabétiques hypertendus et de retarder le risque de l'insuffisance rénale terminale.

Les recommandations françaises publiées en 2005¹ sont cohérentes avec les recommandations européennes (ESC, ESH, 2009).

¹ Les recommandations HAS 2005 ont été suspendues en 2011 en raison d'un changement de procédure de gestion des conflits d'intérêts des experts impliqués dans les groupes de travail HAS. Elles sont actuellement en cours de révision.

2.3.1 Recommandation sur l'initiation du traitement

La recommandation sur l'instauration d'un traitement antihypertenseur s'appuie sur une définition du risque cardiovasculaire, qui prend en compte le niveau de PAS, les antécédents cardiovasculaires, la présence ou le risque de diabète et de maladie rénale (Tableau 1).

Le traitement médicamenteux antihypertenseur se justifie d'emblée en association avec des mesures hygiéno-diététiques en cas de risque élevé :

- lorsque la PA est ≥ 180 (PAS) et/ou 110 (PAD) mmHg ;
- lorsque la PA est comprise entre 140-179 (PAS) et/ou 90-109 (PAD) mmHg associée à 3 ou plus facteurs de risque (hormis l'HTA) et/ou une atteinte des organes cibles et/ou un diabète ;
- quelle que soit la PA, en cas d'insuffisance rénale ou de maladie cardio ou cérébrovasculaire avérée, pour atteindre l'objectif tensionnel (prévention secondaire).

Le traitement médicamenteux antihypertenseur est différé chez les patients dont la PA est comprise entre 140-179/90-109 mmHg et qui n'ont pas un risque élevé. Le traitement est justifié dès lors que l'HTA est confirmée et que l'objectif tensionnel n'est pas atteint après instauration de mesures hygiéno-diététiques sur une période de 3 à 6 mois.

Tableau 1: Stratification des niveaux de risque cardio-vasculaire (recommandations HAS 2005)

	PA 140-159/90-99	PA 160-179/100-109	PA $\geq 180/110$
Aucun FR associé	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 à 2 FR associés	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
≥ 3 FR et/ou AOC et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
Maladie CV/rénale	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

AOC : Atteinte des organes cibles ; CV : cardio-vasculaire ; FR : facteur de risque ; PA : pression artérielle

2.3.2 Recommandation sur le choix du traitement

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

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

S'il n'y avait pas, en 2005, de donnée permettant de privilégier systématiquement une classe d'antihypertenseur en primo-prescription sur des arguments cliniques, certaines classes étaient à privilégier dans des situations cliniques particulières, en présence de comorbidités contre-indiquant certains antihypertenseurs et en fonction de la tolérance des différentes molécules². La HAS recommandait également de prendre en compte les coûts relatifs des traitements et de leur surveillance (en particulier, faible coût journalier des diurétiques).

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

2.4 SAISINE

La Haute Autorité de Santé (HAS) a demandé une évaluation de l'efficacité des différentes classes d'antihypertenseurs dans l'hypertension essentielle, en primo-prescription, dans le cadre de la prévention - primaire et secondaire - des maladies cardio-vasculaires en France.

3. Objectifs

L'objectif de ce projet est de développer un modèle qui permette d'évaluer l'efficacité en France des différentes classes de traitements antihypertenseurs, prescrites en première ligne de traitement en prévention primaire, en prenant en compte :

- les changements de traitements en raison d'un contrôle insuffisant de l'HTA ;
- les monothérapies, bithérapies et trithérapies ;
- la non-persistance (arrêt total ou temporaire de traitement).

4. Description de l'analyse économique

Cette analyse est réalisée pour la Haute Autorité de Santé.

L'analyse suit les références de la HAS en matière d'évaluation économique (version provisoire soumise à la consultation publique, décembre 2010³).

4.1 PERSPECTIVE

L'analyse est effectuée selon une perspective collective. Les coûts sont identifiés, mesurés et valorisés, sans distinction du financeur et de manière à rendre compte des dépenses supportées par l'Assurance Maladie obligatoire, les assurances maladie complémentaires et les patients (ticket modérateur, franchise, biens et services de santé non remboursables, etc.). L'efficacité est évaluée de manière à rendre compte de l'impact du traitement en morbi-mortalité pour les patients.

² Sujet âgé ; HTA systolique ; Néphropathie diabétique (type 1) à partir du stade de microalbuminurie ; Néphropathie diabétique (type 2) à partir du stade de microalbuminurie ; Néphropathie non diabétique ; Cardiopathie ; post IDM ; Maladie coronarienne ; Insuffisance cardiaque systolique ; Hypertrophie ventriculaire gauche ; Antécédents d'accident vasculaire cérébral

³ Lien vers les recommandations HAS (2010) : http://www.rees-france.com/IMG/pdf/evaluation_economique_a_la_haute_autorite_de_sante.pdf

4.2 POPULATION DE L'ÉTUDE

La population simulée se compose d'individus avec une hypertension essentielle non compliquée (sans antécédent d'événement cérébro ou cardiovasculaire et sans hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)), non encore traités.

L'hypertension secondaire, hypertension provoquée par une autre maladie, n'est pas étudiée car son traitement devrait viser la cause primaire et non le niveau de pression artérielle.

Les individus sont considérés comme hypertendus ou non selon la valeur de leur pression artérielle systolique (PAS). La PAS est contrôlée si elle est inférieure ($<$) à 140 mmHg, et non contrôlée si elle est supérieure ou égale ($\geq$) à 140 mmHg (Recommandations HAS, 2005). La pression artérielle diastolique (PAD) n'est pas prise en compte dans le modèle car, même si elle apparaît dans l'équation de Framingham-Anderson (Anderson et al. 1991), elle n'apparaît pas dans l'équation de Framingham adaptée à la population française estimant le risque de maladie coronarienne (MC) (Laurier et al. 1994), ni dans les équations qui estiment le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) (Wolf et al. 1991), et le risque d'insuffisance cardiaque (IC) (Kannel et al. 1999).

4.3 INTERVENTIONS ANALYSÉES

Les interventions sous étude dans cette évaluation médico-économique sont toutes les classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité en morbi-mortalité ainsi que l'option « placebo » (option sans prévention primaire, avec prise en charge standard en prévention secondaire).

L'analyse est réalisée par classe médicamenteuse, en adoptant l'hypothèse d'une efficacité intra-classe homogène : on suppose que les médicaments d'une même classe ont les mêmes effets sur les événements cérébrovasculaires (AVC), cardiovasculaires (MC, IC) et rénaux, à la dose appropriée.

Les classes d'antihypertenseurs considérées dans l'analyse principale en primo-prescription sont les classes disposant de données en morbi-mortalité en 2011 :

- Diurétiques thiazidiques (DIU)
- Bêtabloquants (BB)
- Inhibiteurs calciques (ICa)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

Le modèle prévoit la possibilité de mettre à jour l'analyse dès que des données en morbi-mortalité seront disponibles sur les Inhibiteurs directs de la rénine (IR). Cette classe ne comporte en 2011 qu'un seul médicament (aliskiren).

Une analyse complémentaire, réalisée à titre exploratoire, prévoit l'introduction des bithérapies fixes en primo-prescription.

4.4 CRITÈRES D’EVALUATION ET TECHNIQUE D’ANALYSE

4.4.1 Critères d’évaluation

Le critère d’évaluation est l’efficience.

Le critère d’efficacité est l’année de vie mesurée sur la mortalité toutes causes.

Le critère de coût est le coût direct total associé avec l’hypertension : coûts de traitement et coûts de prise en charge des événements cérébrovasculaires, cardiovasculaires et rénaux.

4.4.2 Technique d’analyse

L’efficience est estimée par la méthode de maximisation du bénéfice monétaire net (Briggs 2008).

La méthode de maximisation du bénéfice monétaire net permet de dépasser certaines limites de l’analyse coût-résultat.

La règle de décision associée aux analyses coût-résultat (une intervention est choisie si son RDCR est inférieur à un seuil d’acceptabilité λ) se traduit par la formule algébrique $\Delta C / \Delta R < \lambda$. Cette règle de décision s’exprime de manière équivalente par la formule : $\Delta NMB : \lambda \cdot \Delta R - \Delta C > 0$.

L’intervention efficiente pour un seuil d’acceptabilité donné est l’intervention i qui maximise le bénéfice net moyen ($\lambda \cdot \bar{R}_i - \bar{C}_i$). En effet, seule cette intervention aura un bénéfice net différentiel positif lorsqu’elle est comparée à toutes les autres interventions étudiées.

Une analyse probabiliste est réalisée par simulation de Monte-Carlos (1000 simulations) afin d’observer la distribution des coûts et des résultats de chaque option de traitement. Pour chaque simulation, le bénéfice net de chaque option de traitement est calculé, ainsi que sa probabilité d’être efficiente pour toutes les valeurs possibles de λ comprises entre 0€ et 100 000€ (probabilité d’avoir un bénéfice net moyen supérieur aux autres options).

Les résultats sont présentés sous la forme de courbes d’acceptabilité présentant pour chacune des options de traitement mutuellement exclusives la probabilité d’être efficiente en fonction d’un seuil défini.

4.5 OUTILS DE L’ANALYSE

Le modèle de Markov a été développé, en utilisant le logiciel MS Excel version 2007 (interface utilisateur, stockage des données sources) et le logiciel TreeAge ProSuite 2009. Le modèle comporte 25 états de santé, et les cycles de Markov durent un mois pour la première année, et un an pour les années suivantes.

4.6 HORIZON TEMPOREL

L’horizon temporel du modèle est la vie entière, divisée en 2 phases. L’efficacité et les coûts vie entière résultent de la modélisation sur 10 ans d’événements puis de l’extrapolation au-delà de 10 ans des conséquences de ces événements en termes de durée de vie et de coûts (Peeters et al. 2002).

Les 10 premières années sont modélisées à l'aide de cycles de Markov d'1 mois (1^{ère} année) et 1 an (années 2 à 10). Au-delà des 10 ans, il n'y a plus de cycles de Markov. Le nombre total d'années de vie restantes ainsi que les coûts de suivis sont estimés en fonction de l'état de santé à 10 ans du patient.

4.7 ACTUALISATION

D'après les recommandations de la HAS (2011), les coûts et les résultats en termes d'années de vie gagnées sont actualisés au taux de 4% par an.

5. Modèle médico-économique

5.1 STRUCTURE DU MODÈLE

Un modèle état-transition (Modèle de Markov) a été développé à l'aide du logiciel TreeAge ProSuite 2009 et d'une interface MS Excel 2007. Dans un modèle de Markov, la maladie étudiée est divisée en états distincts et mutuellement exclusifs (états de santé). Des états « mutuellement exclusifs » impliquent qu'un patient se trouve dans un état et un seul à chaque moment. Les probabilités de transition représentent les chances des patients de passer d'un état de santé vers un autre pendant un intervalle de temps, appelé « cycle de Markov ».

Si on applique ces probabilités de transitions sur un grand nombre de cycles, et que l'on attache à chaque état de santé un niveau de consommation de ressources médicales ainsi que des conséquences en termes de santé/qualité de vie, alors le modèle donne une estimation des coûts longitudinaux et des effets associés aux différentes stratégies évaluées.

Les états de santé sont choisis pour représenter le plan clinique et économique des événements importants qui ont lieu pendant la maladie. Le patient ne peut pas passer à un état de santé moins grave, soit il reste au même état, soit un événement a lieu et il se déplace vers un état plus grave.

Comme spécifié dans les sections 4.5 et 4.6 du présent document, dans le modèle actuel, des cycles d'un mois ont été choisis pour la première année et d'un an pour les neuf (9) années suivantes. Au début du traitement le médecin va évaluer l'effet du traitement régulièrement donc un changement de traitement est possible chaque mois. Après la première année l'efficacité sera moins fréquemment contrôlée. Après 10 ans, une extrapolation à la vie entière est réalisée fondée sur l'espérance de vie après chaque événement. L'horizon temporel total est donc la vie entière, comme indiqué dans les recommandations de la HAS.

Le modèle se compose de 3 scénarios (3 bras : scénario 0, scénario 1, scénario 2, voir Figure 1). Le scénario 0 est le scénario « référence »⁴ dans lequel l'individu ne reçoit aucun traitement pour son HTA (groupe placebo) en prévention primaire. Dans les autres scénarios, le patient reçoit un traitement antihypertenseur (jusqu'à 3 lignes de traitements différentes).

⁴ Ce scénario est dit « de référence » dans la mesure où les conséquences en efficacité et en coûts des autres scénarios sont calculées sur la base de ce scénario en lui appliquant les risques relatifs sous traitement.

Figure 1 : Structure générale (stratégies évaluées par le modèle)

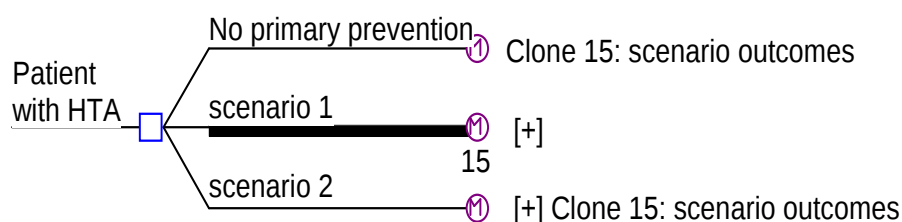


Fig. 1 : Les scénarios 1 et 2 consistent chacun en une séquence de 3 lignes de traitement AHT, et sont à définir par l'utilisateur depuis l'interface Excel du modèle. Le scénario 0 est implémenté d'office et correspond à un bras sans traitement (en prévention primaire), ou avec prise en charge médicamenteuse standard en prévention secondaire.

Dans la suite de la description, les abréviations utilisées pour décrire les événements et états de santé du modèle seront en anglais, afin de correspondre aux schémas de structure présentés ci-dessous : MI ('myocardial infarction') pour infarctus du myocarde, CHD ('Coronary Heart Disease') pour maladie coronarienne, Stroke pour AVC, HF ('Heart Failure') pour insuffisance cardiaque, CVD ('Cardiovascular disease') pour pathologie cardio-vasculaire (après au moins un événement coronarien et un AVC), et aussi : 'no history of CV event' pour sans antécédent cardio-vasculaire, 'diabetes' pour diabète type 2, 'renal disease' pour maladie rénale, et ESRF ('End stage renal failure') pour stade terminal d'insuffisance rénale.

5.1.1 Etats de santé et événements

Dans chaque scénario, 25 **états de santé** sont prévus (voir Figure 2) : 15 états en prévention primaire, avant que le premier événement cardio-vasculaire ne se produise, ('no history of CV event', 'diabetes', 'renal disease', 'ESRF'), un état 'Secondary HTA', un état absorbant 'décédé' (toute cause), et 8 états de santé en prévention secondaire ('Heart failure', 'History of stroke', 'History of CHD', 'History of CVD'), c'est-à-dire après la survenue d'un premier événement cardio-vasculaire.

Le passage dans chacun de ces états de santé dépend des **événements** qui se produisent pendant le cycle de Markov.

- Arrêt/reprise du traitement AHT
- Contrôle/ non contrôle de la PAS
- Apparition d'un diabète type 2
- Apparition d'une maladie rénale
- Evolution vers une phase terminale de maladie rénale
- Survenue d'un premier événement coronarien
- Survenue d'un premier AVC
- Survenue d'une insuffisance cardiaque
- Hospitalisations pour IC
- Récidive d'événement coronarien
- Récidive d'AVC
- Décès
- Pas d'événement.

Dans chaque état de prévention primaire et aussi dans l'état de prévention secondaire 'History of stroke', **trois lignes de traitement AHT** sont possibles (états de santé distincts '1st line', '2nd line', '3rd line'). Le traitement appliqué pour chaque ligne de traitement est à définir par l'utilisateur depuis l'interface Excel. L'analyse de base prévoit que la première ligne de traitement soit une monothérapie avec une des 5 classes testées, que la seconde ligne de traitement soit l'une des bithérapies fixes disponibles et que la troisième ligne de traitement soit une trithérapie « moyenne »⁵. Le modèle prévoit cependant la possibilité de définir d'autres traitements tels qu'une bithérapie en première ligne ou une bithérapie en troisième ligne. La décision de se déplacer vers la ligne suivante dépend du niveau de contrôle de la PAS. Si à la fin d'un cycle la PAS est contrôlée (voir §5.2.3.1), l'individu reste dans la même ligne de traitement. Au contraire, si la PAS est non contrôlée, le patient passe à la ligne de traitement suivante (switch).

Par ailleurs, un patient non contrôlé avec une 3^{ème} ligne de traitement est dirigé vers un état de santé 'HTA résistante', où l'on évalue s'il s'agit d'un « vrai » ou d'un « faux » résistant (voir §5.2.3.1).

Enfin, à chaque cycle, un patient a la possibilité d'arrêter tout traitement AHT. Un état de santé 'non traité' est prévu pour ces patients non adhérents à tout traitement AHT, avec toujours la possibilité de reprendre un traitement après un ou plusieurs cycles sans traitement.

⁵ Compte tenu du grand nombre de possibilité, l'option trithérapie est caractérisée par des données d'efficacité et de coût en moyenne pondérée par les ventes de chaque classe ou combinaison de classes.

Figure 2: Structure représentant les 25 états de santé du modèle

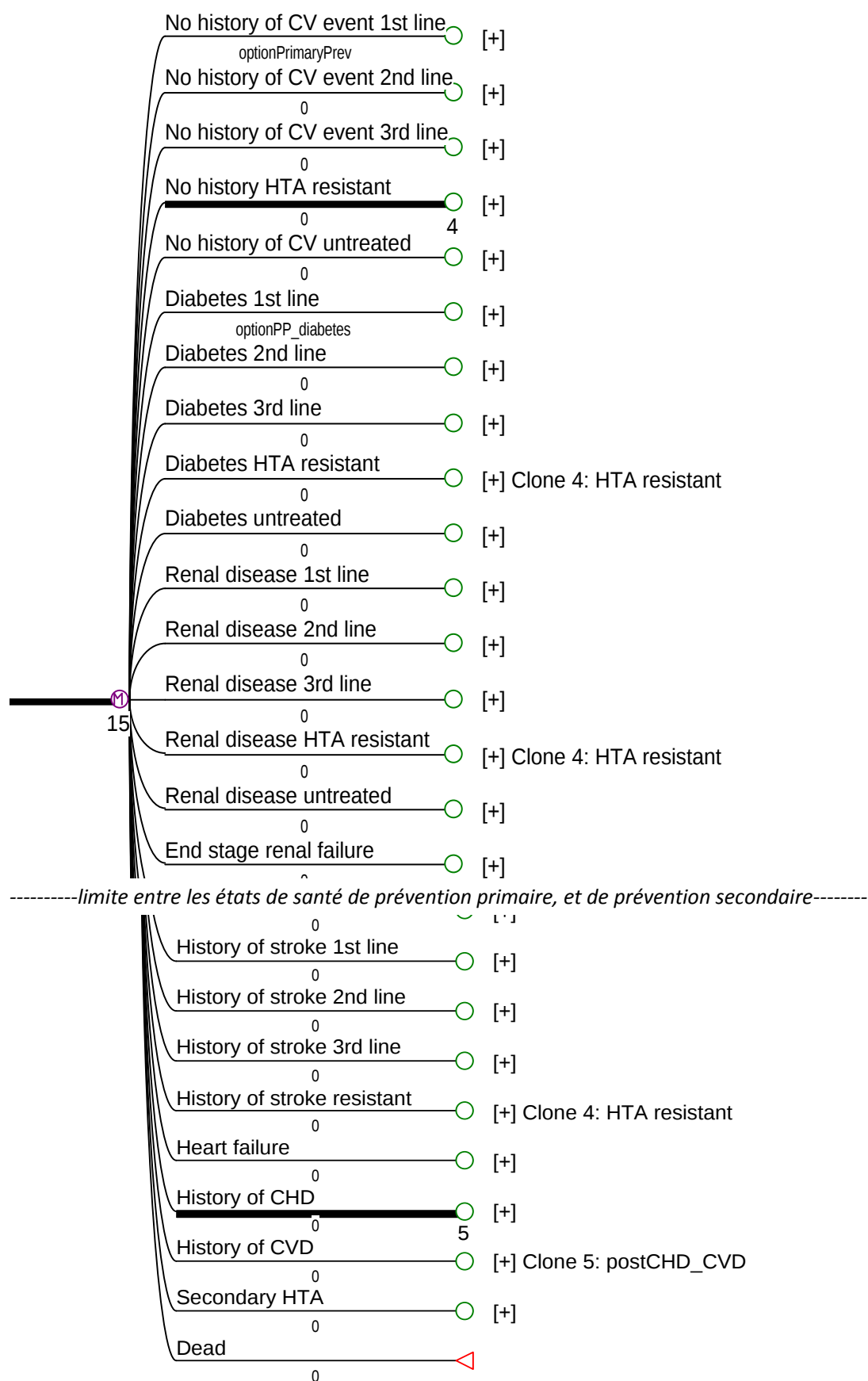


Fig. 2 : Dans le modèle, la maladie rénale est seulement possible en cas de diabète type 2. De même, l'état 'end stage renal failure' est seulement possible depuis l'état 'maladie rénale' (hypothèse simplificatrice).

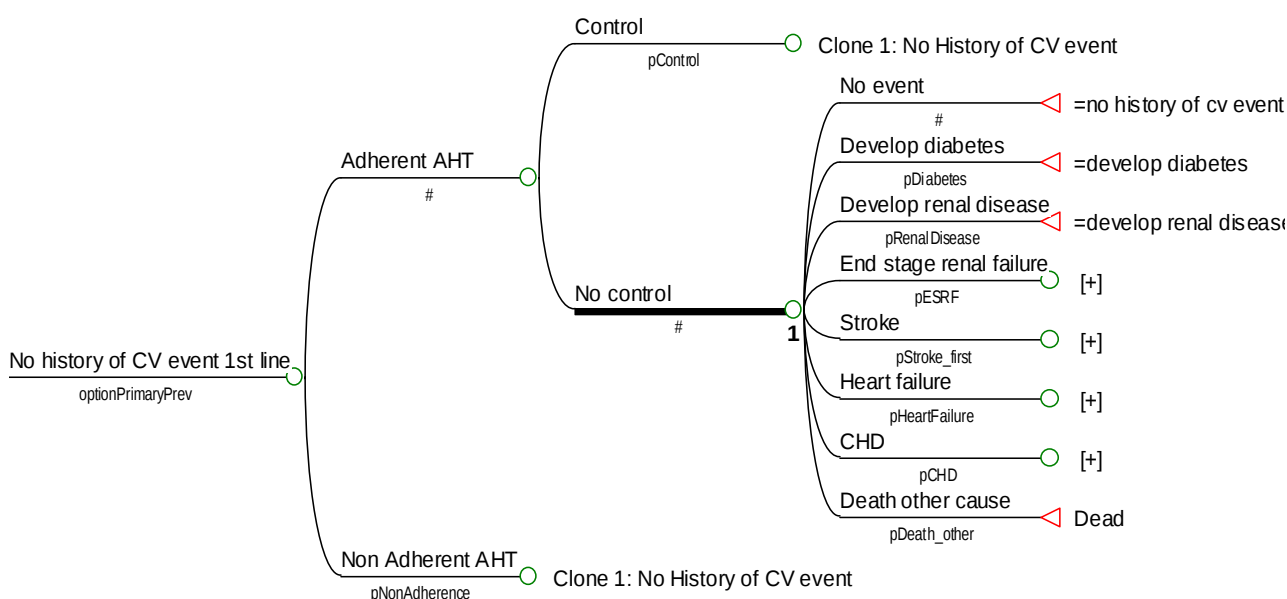
5.1.2 Structure en prévention primaire

L'individu qui entre dans le modèle sans antécédent CV a, à chaque cycle, la possibilité de rester sans événement CV, de développer un diabète type 2 ou d'avoir un événement CV fatal ou non (insuffisance cardiaque, problème coronarien -IDM ou angor instable, ou AVC), ou il peut mourir d'une autre cause.

La Figure 3 illustre ces différentes possibilités dans le cas où la PAS est non contrôlée (pour des raisons de simplification de la représentation). Dans le cas où la PAS est contrôlée, les transitions possibles à chaque état sont les mêmes (avec des probabilités spécifiques bien sûr) à la différence que le patient reste dans la même ligne de traitement (pas de switch). Ceci est programmé à l'aide de la fonction 'binding' dans TreeAge, et de 'clones' de certaines sous-arborescences.

A chaque ligne de traitement, les données d'efficacité de traitement sont comparées avec les données d'efficacité respectives du bras de non-traitement (scénario 0).

Figure 3: Structure de base en prévention primaire : persistance, contrôle de la PAS, et survenue d'événements CV



On résume ci-dessous les conséquences de chaque événement sur l'état de santé (en gras) du patient au cycle suivant (voir différents états de santé prévus de la Figure 2 et les événements suivants possibles).

- L'individu sans aucun nouvel événement reste dans l'état de santé '**No history of CV event**'
- S'il développe un **diabète type 2** il va dans l'état 'diabetes' (= même ligne que celle en cours)

- Après avoir développé **un diabète**, les événements possibles sont les mêmes que depuis l'état 'No history of CV event', à la différence que le patient peut développer une maladie rénale (→ vers l'état 'renal disease', même ligne), et qu'il a une probabilité plus élevée que la population générale d'avoir un événement coronaire (→ vers l'état 'History of CHD'), un AVC (→ vers l'état 'History of stroke, 1st line of secondary prevention'), ou une insuffisance cardiaque (→ vers l'état 'Heart failure')
- Après avoir développé une **maladie rénale**, les événements possibles sont les mêmes que depuis l'état 'diabetes', mais le patient peut progresser vers la phase terminale (→ vers l'état 'End stage renal disease')
- Au **stade terminal d'insuffisance rénale**, les deux événements possibles sont de rester en vie (avec coûts de dialyse ou de transplantation) ou de décéder
- A chaque cycle, il est possible qu'un patient arrête tout traitement AHT quelle que soit la ligne de prévention primaire. Dans ce cas, le patient va dans un état '**Untreated**' et peut rester non traité, ou reprendre un traitement AHT, en 2^{ème} ligne (voir Figure 4).
- En cas de PAS non contrôlée avec la 3^{ème} ligne de traitement, le patient est dirigé vers un état de santé '**HTA résistant**'. Les vrais résistants à tout traitement AHT restent dans cet état, les autres vont soit dans un état 'HTA secondaire', ou recommencent un traitement AHT en 2^{ème} ligne ('faux résistants') (voir Figure 5),
- Depuis l'état de santé '**HTA secondaire**', les seuls événements possibles sont de rester en vie ou de décéder (le cadre de l'étude est l'HTA essentielle),
- Les patients qui ont connu un épisode d'insuffisance cardiaque sont regroupés dans l'état '**Heart failure**' (voir Figure 6 en prévention secondaire),
- S'il expérimente un premier événement coronarien, non fatal, le patient est dirigé vers l'état '**History of CHD**' (voir Figure 7),
- S'il expérimente un premier AVC, non fatal, le patient est dirigé vers l'état '**History of stroke, 1st line secondary prevention**' (voir Figure 8),
- Un patient avec les deux types d'antécédents MC et AVC est dirigé vers l'état '**History of CVD**' (même structure qu'en post-CHD, voir Figure 7),
- En cas de décès, quelle que soit la cause, le patient va dans l'état '**Dead**', dit état absorbant.

Figure 4: Structure de l'état de santé 'non traité' ('untreated')

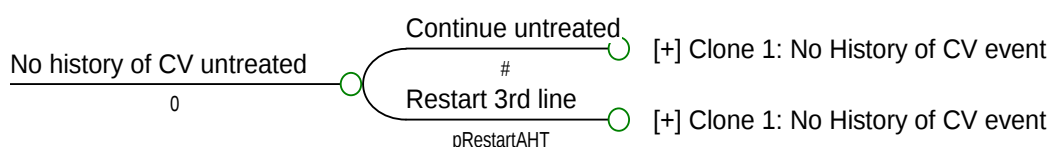


Fig. 4 : dans cet état « untreated », le statut de « PAS contrôlée »/ « PAS non contrôlée » n'est plus pris en compte, et l'on conserve la possibilité de recommencer un traitement (hypothèse d'une reprise en 2^{ème} ligne) par exemple à l'issue d'une consultation chez le médecin pour une autre raison. Dans ce bras, les probabilités des événements sont celles du bras placebo car les patients ne prennent plus d'antihypertenseurs.

Figure 5: Structure de l'état de santé 'HTA résistante' ('Resistant HTA')

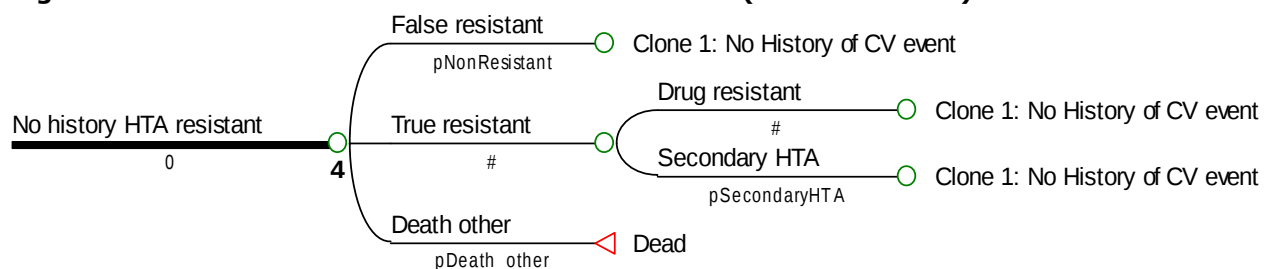


Fig. 5 : Après avoir échoué (i.e. PAS non contrôlée) les trois lignes de traitement possibles, les individus sont dirigés vers l'état de santé 'HTA résistante'. Dans cet état, la prise en charge s'intensifie, et des examens approfondis sont réalisés afin de déterminer s'il s'agit d'une vraie résistance aux médicaments AHT (→ maintien du patient dans cet état 'HTA résistante'), d'une vraie résistance pour autre cause (→ vers état 'Secondary HTA'), ou si un traitement AHT reste indiqué ('False resistant', retour vers un des états de santé correspondant à une 2^{ème} ligne de prévention primaire). Pendant le cycle, les mêmes événements CV restent possibles, avec les probabilités du bras placebo (scenario 0).

5.1.3 Prévention secondaire

Dans les états de prévention secondaire, tous les patients reçoivent un traitement standard (celui d'un patient moyen en France après un événement CV), y compris dans le bras « placebo » (scénario 0) car dans la vie réelle, tous les patients avec antécédent de MC, AVC ou insuffisance cardiaque seront traités.

Par ailleurs, dans les états 'History of CHD', 'History of CVD' et 'Heart failure', les trois lignes de traitement ne sont plus proposées. En effet, les recommandations sont claires quant aux traitements à prescrire : bêtabloquants et IEC.

Au contraire, après un premier AVC, le contrôle de la PAS reste un critère essentiel, sans recommandations strictes concernant des classes d'antihypertenseurs. Les trois lignes de traitement sont donc encore prévues dans cet état de santé.

La structure du modèle est détaillée après chacun des états de prévention secondaire dans les Figure 6, Figure 7 et Figure 8.

Le bras 'History of CVD' a la même structure que celui de 'History of CHD' (sauf qu'en cas de nouvel IDM, le patient reste en 'History of CVD', et ne retourne pas en 'History of CHD').

Figure 6: Structure de l'état de santé 'Insuffisance cardiaque' ('Heart Failure')

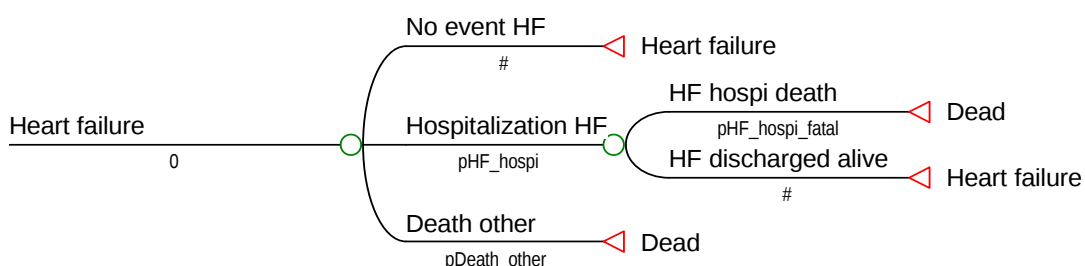


Fig. 6 : Les événements possibles à chaque cycle pour un patient atteint d'insuffisance cardiaque sont l'absence de nouvel événement, l'hospitalisation pour aggravation de l'IC (œdème pulmonaire par exemple) fatale ou non fatale, ou le décès pour autre cause. Un patient peut donc être hospitalisé plusieurs fois.

Figure 7: Structure de base après un événement coronarien ('History of CHD')

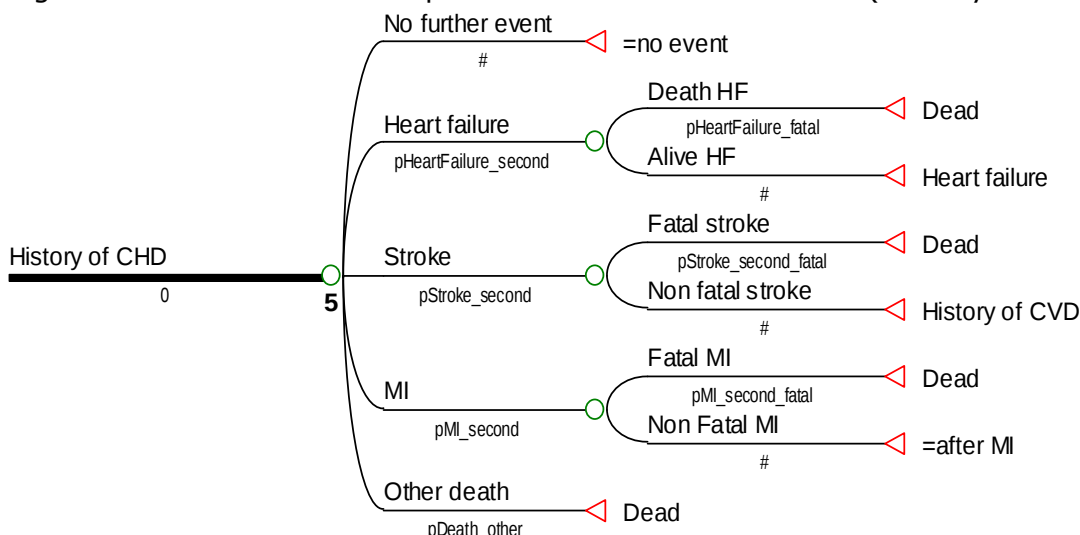


Fig. 7 : Un patient en post-CHD peut devenir insuffisant cardiaque, auquel cas il quitte l'état 'History of CHD' pour un état 'Heart failure'. Si un AVC se produit après un événement coronarien, le patient est dirigé vers l'état 'History of CVD'. En cas de nouvel événement coronarien, le patient reste dans ce même état 'History of CHD'.

Figure 8: Structure de base après un AVC ('History of stroke')

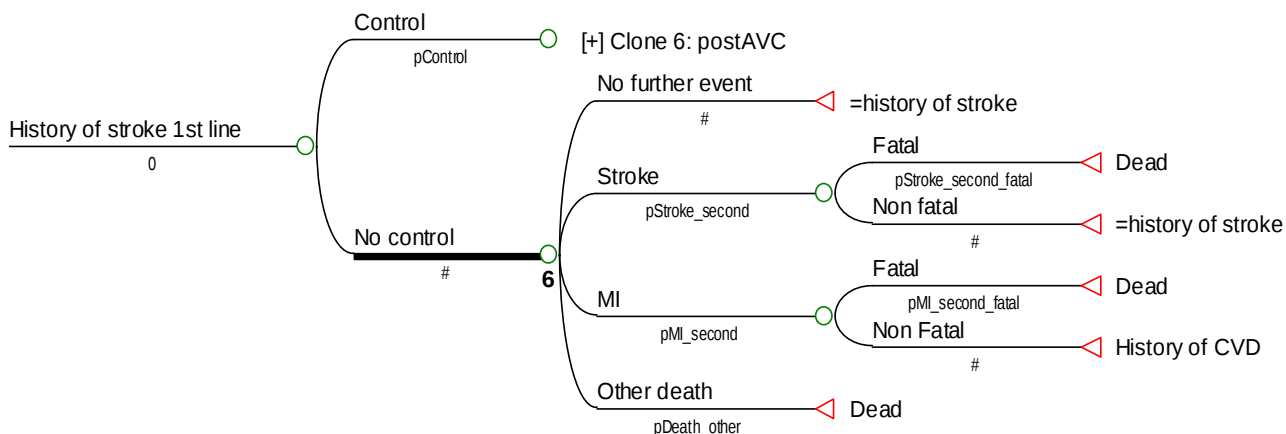


Fig. 8 : Depuis l'état 'History of stroke » (1^{ère} ligne de prévention secondaire), le patient va être maintenu dans ce même état s'il n'expérimente pas de nouvel événement, ou si un nouvel AVC survient (non fatal). Si un IDM non-fatal survient, le patient va dans l'état 'History of CVD'.

5.2 DONNÉES UTILISÉES DANS LE MODÈLE

5.2.1 Risques de base

5.2.1.1 Risques de base des événements CV, prévention primaire

Il y a plusieurs risques de base à définir pour un patient moyen **non traité** du modèle (risque dans le bras placebo). On distingue les événements cardio-vasculaires se produisant en prévention primaire de ceux survenant en prévention secondaire.

- Risque d'événement CV (MC, AVC) en prévention primaire
- Risque de développer une insuffisance cardiaque (IC)
- Risque de diabète type 2
- Risque de maladie rénale
- Risque d'événements CV en prévention secondaire.

Ces risques sont estimés à partir des données de la littérature, ou des équations de risques disponibles.

Les équations de risque permettent de faire le lien entre la valeur de la PAS et le risque de MC (fatale et non fatale), d'AVC, ou d'IC en l'absence de traitement. Une équation différente est utilisée pour chaque type d'événement.

■ **Risque de base de maladie coronaire : l'équation de Laurier**

Pour l'individu qui entre dans le modèle sans antécédent CV, le risque annuel sans traitement de MC, fatale et non fatale, est estimé en utilisant l'équation de Laurier (Laurier et al. 1994). Il s'agit du modèle Framingham modifié et adapté à la population française. L'équation permet de calculer le risque de base de CHD, par mois et par an afin de correspondre aux cycles du modèle.

Le risque de base est une fonction des facteurs suivants :

- Age (30-74)
- Sexe
- Tabagisme (non fumeur=0, fumeur=1)
- Pression Artérielle Systolique (mmHg)
- Cholestérol Total (mg/100mL)
- LHD cholestérol (mg/100mL)
- Diabète (glycémie ≥ 140 mg/100ml, non=0, oui=1)
- Hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG) (non=0, oui=1)

Dans le modèle, l'utilisateur définit le profil des patients en termes de sexe, d'âge et de PAS à l'entrée du modèle dans l'interface MS Excel, ainsi que le pourcentage de patients diabétiques type 2 à l'entrée du modèle. La valeur des autres paramètres dépend de ces trois facteurs : la proportion de fumeurs, le niveau de cholestérol total (CT), et du taux de LHD-cholestérol sont fixés selon les valeurs médianes en population française par groupe d'âge et par sexe (statistiques descriptives issues de MONA LISA, 2011). Dans le cas de base du modèle la présence d'une HVG n'est pas prise en compte (valeur 0 dans l'équation) car la proportion de patients en prévention primaire et primo-prescription ayant déjà une HVG n'est pas connue. Une analyse de sensibilité est toutefois réalisable sur ce paramètre (inclure une proportion de patients HVG dans le calcul du risque de base).

L'équation SCORE (Conroy et al. 2003) n'a pas été utilisée car elle n'est pas appliquée à la population française et ne prend pas en compte le diabète comme facteur de risque.

L'équation de Laurier permet de calculer le risque cumulatif de CHD à l'horizon t (mois ou années). Le risque à chaque cycle (mensuel ou annuel) est obtenu par soustraction du risque cumulatif à l'année t (ou mois t , la première année du modèle) et du risque cumulatif de l'année précédente ($t-1$) (ou du mois précédent). Les deux étapes du calcul sont décrites ci-dessous.

Etape 1

La probabilité d'avoir un événement coronarien à horizon t ($t=1/12, \dots, 10$) est donnée par :

$$P_t = 1 - \exp \left(- e^u \right) \quad (1)$$

Où :

$$u = \frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}$$

$$\mu = m0 + m$$

$$\sigma = \exp(s0 + s1 * m)$$

Pour les hommes :

$$m = \alpha + c1 \times \ln(\hat{\text{âge}}) + c2 \times \text{diab}$$

Pour les femmes :

$$m = \alpha + d1 + d2 \times (\ln(\hat{\text{âge}}/74))^2 + d3 \times \text{diab}$$

Coefficients non spécifiques par sexe :

$$\alpha = \lambda + e1 \times \ln(\text{PAS}) + e2 \times \text{tabagisme} + e3 \times \ln(\text{CT/HDL}) + e4 \times \text{LVH}$$

où :

λ : terme constant

$c1, c2, d1, d2, d3, e1, e2, e3, e4$: coefficients repris dans le Tableau 2.

t : facteur temps t prenant toutes les valeurs entre $t=1/12$ pour le 1^{er} mois de la première année, et $t=10$ pour la 10^{ème} année.

Tableau 2: Coefficients pour le calcul du risque de CHD, d'après équation de Framingham

Spécifique Hommes	Spécifique Femmes	Autres Coefficients
c1 = -1,4792	d1 = -5,8549	m0 = 4,4181
c2 = -0,1759	d2 = 1,8515	s0 = -0,3155
	d3 = -0,3758	s1 = -0,2784
		e1 = -0,9119
		e2 = -0,2767
		e3 = -0,7181
		e4 = -0,5865
		constant $\lambda = 11,44$

NB : après recalibration du modèle de Framingham, et utilisation des données de l'étude PVC-Metra, l'adaptation de l'équation à la population française a consisté en une modification de la valeur de λ : 11,44 au lieu de 11,1122.

Etape 2

Le risque de CHD par cycle p_i , qui correspond au risque de développer une MC pendant l'année t à un âge donné, est obtenu par la soustraction :

$$p_i = p_t - p_{t-1} \quad (2)$$

où :

p_t est le risque coronaire cumulatif au temps t,

p_{t-1} le risque coronaire cumulatif au temps précédent (t-1).

Le risque coronaire peut ainsi être estimé quel que soit l'âge à l'entrée du modèle.

Les risques d'avoir un événement coronarien à 1 an et à 10 ans sont présentés dans le Tableau 5.

L'équation de Laurier nous donne des informations sur le risque coronaire total (fatal et non fatal), qui inclut le risque d'IDM et celui d'angor instable. Pour l'évaluation médico-économique et pour compléter le modèle, il est nécessaire de connaître d'une part l'incidence totale d'IDM et d'angor et d'autre part leur taux de mortalité (ratio événement fatal / non fatal). Ces données ont été recherchées dans la littérature (voir §6.2.2.1).

■ **Risque de base d'AVC : L'équation de Framingham**

Le risque de survenue d'un AVC provient de l'équation de Framingham (Wolf et al., 1991) car il n'existe pas d'équation disponible pour la population française comme dans le cas du risque de MC.

Les facteurs de risques (FDR) pris en compte dans l'équation de Framingham pour calculer le risque d'AVC sont :

- Age
- Sexe
- Tabagisme (non fumeur=0, fumeur=1)
- PAS (mmHg)
- Diabète (non=0, oui=1)
- HVG (non=0, oui=1)
- Fibrillation auriculaire (non=0, oui=1)
- Traitement antihypertenseur (non=0, oui=1)
- Effet du traitement sur la PAS (femmes uniquement)
- Antécédents CV personnels (non=0, oui=1)

La fibrillation atriale et l'HVG ne sont pas prises en compte. Le traitement avec des antihypertenseurs est aussi neutralisé (valeur de la variable à zéro) car l'on cherche à estimer le risque d'AVC avant que les individus ne soient traités. Les coefficients pour chaque facteur du risque sont présentés ci-dessous et dans le Tableau 3.

L'équation qui nous donne le risque d'AVC au temps t est :

$$P(t) = 1 - (S(t))^B \quad (3)$$

Où :

$S(t)$: probabilité de survivre sans AVC jusqu'au temps (t).

$B = \exp(A)$, avec $A = L - M$

Les variables L et M représentent la somme des produits de chaque FDR avec son coefficient. Le L prend en compte les nouvelles valeurs déterminées par l'utilisateur et le M les valeurs moyennes qui sont utilisées pour dériver la probabilité de survivre sans AVC, $S(t)$. L'expression A est la différence entre ces deux sommes.

Cette équation nous donne également la possibilité de calculer le risque d'AVC d'un individu diabétique. En effet, l'incidence de diabète dans la population française est introduite dans le modèle en prévention primaire (voir plus bas).

Pour dériver le risque mensuel pour la première année où les cycles durent 1 mois, la méthode classique de calcul (« rétropolation ») d'une probabilité au temps t_i lorsque l'incidence cumulative est connue au temps t_j est utilisée (Miller 1994), en supposant que le risque/taux d'incidence reste stable dans l'intervalle de temps $[t_0 ; t_j]$:

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0, t_j)]^{1/j} \quad (4)$$

Tableau 3: Coefficients pour le calcul du risque d'AVC, d'après l'équation de Framingham (Wolf 1991)

Coefficients	Hommes	Femmes
Age	0,0505	0,0657
SBP	0,0140	0,0197
AHT treatment	0,3263	2,5432
Diabetes	0,3384	0,5442
Smoking	0,5147	0,5294
CVD	0,5195	0,4326
Atrial fibrillation	0,6061	1,1497
LVH	0,8415	0,8488
SBP*treatment (interaction)	0	-0,0134

BMI : body mass index; CVD : cardio-vascular disease; LVH : Left ventricular hypertrophy ; SBP : systolic blood pressure

Les risques d'avoir un AVC à 1 an et à 10 ans sont présentés dans le Tableau 5.

L'équation de Framingham pour le risque d'AVC n'a pas, à notre connaissance, été adaptée à la population française, tandis que nous utilisons une version 'ajustée' pour le risque de maladie coronarienne (équation Laurier). Il est connu que le ratio CHD/AVC est plus élevé aux Etats-Unis qu'en Europe ('gradient' d'incidence de l'AVC croissant d'ouest en est, Brainin et al. 20006), nous avons donc vérifié a posteriori si les probabilités d'AVC et de CHD du modèle reflétaient malgré tout la situation française, en comparant le ratio CHD/AVC aux nombres d'hospitalisations observés en France (GHM).

Chez les hommes, il n'y avait pas de décalage majeur entre les risques donnés par les équations (à 10 ans : 1,48 CHD pour 1 AVC) et les statistiques d'hospitalisations françaises (1,27 CHD pour 1 AVC, en moyenne). La différence était plus marquée chez les femmes avec 2,13 CHD/AVC d'après les équations.

▪ **Risque de base d'insuffisance cardiaque : équation de Framingham**

La probabilité de développer une insuffisance cardiaque à chaque cycle du modèle de Markov est calculée en utilisant une équation issue d'une régression linéaire sur des données de Framingham, publiée par Kannel et al (1999).

Les facteurs de risque ci-dessous sont pris en compte dans l'équation (5) ci-dessous :

- Age (ans)
- HR (fréquence par min/minute)
- PAS (mmHg)
- HVG (non=0, oui=1)
- MC (non=0, oui=1)
- Valvulopathie (non=0, oui=1)
- Diabète (non=0, oui=1)
- BMI (seulement pour les femmes)
- Valvulopathie & Diabète (seulement pour les femmes, non=0, oui=1)

⁶ Source: <http://www.ferne.org/Lectures/Reisgostrokeaaem0903.htm>
IMS HEALTH CONSULTING, HEALTH ECONOMICS & OUTCOMES RESEARCH

L'équation qui nous donne le risque d'IC est

$$p = \frac{1}{1 + \exp^{-xbeta}} \quad (5)$$

Où $xbeta$ = constante + Σ (coefficient de régression x valeur du facteur de risque).

Les valeurs des coefficients de régression se trouvent dans le Tableau 4.

La probabilité de développer une insuffisance cardiaque est différente selon que l'individu est diabétique ou non.

Valvulopathie et HVG ne sont en revanche pas prises en compte dans le modèle.

Cette équation est aussi utilisée en prévention secondaire. Contrairement aux équations ci-dessus, l'équation qui estime le risque d'insuffisance cardiaque ne prend pas en compte de facteur temporel (t), mais elle donne le risque cumulatif à 4 ans. Pour calculer le risque avant et après la 4^{ème} année, la formule de Miller (4) a été utilisée comme précédemment, avec $j = 4$. Par exemple le risque cumulatif d'insuffisance cardiaque pour la première année est $P_1 = 1 - (1 - P_{(1,4)})^{1/4}$.

Les risques de développer une IC à 1 an et à 10 ans sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 4: Coefficients pour le calcul du risque d'IC, d'après l'équation de Framingham (Kannel 1999)

Coefficients	Hommes	Femmes
Age	0,0412	0,0503
SBP	0,0080	0,0034
Diabetes	0,2244	1,3857
LVH	0,9026	1,3402
Post-CHD	1,6079	1,5549
Heart Rate	0,0166	0,0105
Valve disease	0,9714	1,3929
BMI	0	0,0578
Valve disease & diabetes	0	-0,9860
Intercept (constante)	-9,2087	-10,7988

SBP : systolic blood pressure ; LVH : Left ventricular hypertrophy ; BMI : body mass index

Tableau 5: Résumé des risques CV de bases utilisés en prévention primaire et secondaire (risques à 1 an et à 10 ans)

Risque	Source	Sans diabète		Avec diabète	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Risque à 1 an					
MC (prév. Prim.)	Laurier 1994	0,00640	0,00171	0,01002	0,00518
AVC (prév. Prim.)	Wolf 1991				
		0,00419	0,00108	0,00587	0,00187
IC (prév. prim.)	Kannel 1999	0,00493	0,00162	0,00615	0,00641
AVC (prév sec)	Kannel 1999	0,00752	0,00186	ND	ND
IC (prév sec)	Wolf 1991	0,02449	0,00993	ND	ND
Risque à 10 ans					
MC (prév. prim.)	Laurier 1994	0,10612	0,04304	0,14218	0,09216
AVC (prév. Prim.)	Wolf 1991	0,07767	0,03099	0,10722	0,05281
IC (prév. prim.)	Kannel 1999	0,04822	0,01611	0,05984	0,06229
AVC (prév sec)	Wolf 1991	0,13537	0,05267	ND	ND
IC (prév sec)	Kannel 1999	0,21958	0,09496	ND	ND

NB : valeurs obtenues pour une cohorte âgée de 65 ans au moment de l'évaluation, avec une PAS moyenne = 150 mmHg, CT = 216 mg/100mL, HDL = 53 mg/100mL, 15% fumeurs et 13% avec diabète (hommes) et CT = 242 mg/100mL, HDL = 65 mg/100mL, 1% fumeurs et 4% avec diabète (femmes).

ND : non disponible

5.2.1.2 Risques de base associés au diabète ou aux pathologies rénales

■ Risque de base de développer un diabète

Dans l'étude de Gress et al. (2000), le diabète de type 2 est défini par une valeur de glycémie supérieure à 126 mg/dl à jeun ou > 200 mg/dl 'non à jeun', ou par la prise d'insuline.

NB : d'après Laurier (1994), le diabète est défini comme une glycémie égale ou supérieure à 140 mg/dl.

Selon les résultats de cette étude, l'incidence de diabète était de 29,1 cas de 1000 patients-années versus 12 de 1000 chez les patients non hypertendus (RR : 2,43 [CI : 2,16 – 2,73]).

Le risque annuel de développer un diabète type 2 avec hypertension utilisé dans le modèle est donc de 2,91% (Gress et al. 2000).

■ Risque de développer une maladie rénale chez les diabétiques

Dans le modèle, on suppose que seuls les patients diabétiques peuvent développer une maladie rénale. La maladie rénale est définie par trois stades de gravité, notamment en vue de capturer les coûts associés (augmentation significative avec la gravité). Ces trois stades sont : micro-albuminurie, protéinurie et insuffisance rénale en phase terminale. La micro-albuminurie est définie par une concentration urinaire d'albumine > 50 mg/l, la protéinurie par une concentration > 300 mg/l (UKPRS38, 1998) mais dans le modèle, on considère que le patient peut avoir une micro-albuminurie ou une protéinurie. D'après l'étude UKPDS 38 (1998) chez des patients hypertendus avec diabète nouvellement diagnostiqué, le risque de développer une micro-albuminurie/protéinurie à 3 ans est de 42,0% et le risque de protéinurie à 3 ans est de 8,9%.

Dans le modèle, le risque cumulatif à horizon t est $P_t = 1 - (1 - P_{(t,3)})^{t/3}$ et le risque cumulatif au mois t pour les cycles de la première année est $P_t = 1 - (1 - P_{(t,12)})^{t/12}$ (voir formule Miller (4)). Le risque annuel de maladie rénale au temps t est aussi donné par soustraction du risque à la période t moins le risque de la période (t-1).

■ **Risque d'insuffisance rénale stade terminal**

Les patients ayant développé une maladie rénale ont un risque d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale (fatale ou non) de 0,37 % à 9 ans (UKPDS38, 1998). Les équations détaillées plus haut sont utilisées pour estimer le risque cumulatif à différents horizon temporel mensuels et annuels entre 0 et 10 ans, puis le risque par période est déterminé par soustraction du risque cumulatif à la période t moins le risque de la période précédente (t-1).

Le risque absolu de décès au stade terminal d'insuffisance rénale est 0,13% pour les hommes et les femmes (UKPDS 38, 1998).

■ **Risque additionnel de CVD en cas de diabète**

En prévention primaire, les risques de base de MC, AVC et IC sont calculés séparément pour les patients diabétiques. Ce sont donc les équations de risques qui donnent l'impact du diabète sur le niveau de risque CV de base.

En prévention secondaire, le modèle ne fait plus la distinction entre les diabétiques et les non-diabétiques.

NB : Le risque d'événement coronarien secondaire issu de l'étude PREVENIR (Bouhanick et al. 2006) est calculé sur une population qui inclut 22% de diabétiques.

■ **Risque additionnel de CVD en cas de maladie rénale**

Le patient atteint d'une maladie rénale voit son risque d'événement CV significativement augmenté. L'impact sur les risques d'événements CV est présenté dans le tableau suivant (Valmadrid et al., 2000).

Toutefois, l'impact de microalbuminurie sur le nombre des événements CV n'est pas toujours reconnu par les experts, on conserve donc la possibilité de neutraliser ce facteur dans le modèle, en fixant le RR à 1 en vue d'une analyse de sensibilité.

Tableau 6: Impact de la maladie rénale sur le risque d'événement CV (Valmadrid 2000)

	IDM	AVC
Microalbuminurie/Protéinurie	x 1,96	x 2,20
Insuffisance rénale stade terminal	x 2,73	x 2,33

5.2.1.3 Risque de base des événements CV, prévention secondaire

Après avoir subi un premier événement CV non fatal, le risque d'un nouvel événement CV est plus élevé.

D'après l'étude française PREVENIR 3 (Bouhanick et al., 2006), la probabilité annuelle d'événement cardio-vasculaire (IDM, angor, AVC, décès CVD) secondaire est de 10,2% (9,0-11,4), après un premier IDM ou angor, et de 8,5% (6,3-10,7) si le premier événement était un AVC.

En particulier, le risque d'un événement secondaire coronaire (fatal et non fatal) est de 9,7% (8,5 – 10,9) après un premier événement coronaire, et de 4,15% (2,98-6,16) après un premier AVC.

Ces probabilités prennent en compte un traitement standard de prévention secondaire.

Pour estimer le risque d'AVC récurrent (fatal et non fatal), après qu'un événement CV se soit déjà produit, on utilise l'équation de Framingham (3) en fixant le facteur 'antécédent CV' à 1 (Wolf et al. 1991).

De même, le risque d'insuffisance cardiaque en prévention secondaire est estimé à partir de l'équation de risque (5), où le facteur 'antécédent CV' est égal à 1 (Kannel et al. 1999).

5.2.1.4 Taux de mortalité en cas d'événement CV

■ *Risque d'événement coronaire fatal*

L'équation de Laurier donne le risque de MC totale, mais ne donne pas la répartition entre MC fatale, IDM et angor en France. Cette répartition a donc été estimée à partir des données d'incidence de CHD, d'IDM, d'angor et leur taux de mortalité des études Toulouse-Monica (Marques-Vidal et al. 2000) et PRIME (Ducimetière et al 2001). Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7: Risque d'événements coronaires fatal et non fatal (Marques-Vidal 2000, Ducimetière 2001)

	MC fatale	IDM	Angor
Femmes	29%	24%	47%
Hommes	16%	37%	47%

■ *Risque d'AVC fatal*

L'équation de Framingham donne le risque d'AVC (Wolf 1991), mais ne donne pas la répartition entre l'AVC fatal et non fatal.

Cette donnée est donc tirée de l'étude PREVENIR 3 (2006), où le risque que l'AVC soit fatal était de 0,28.

■ *Risque d'IC fatale et d'hospitalisations*

La probabilité de décès par IC dépend du temps écoulé depuis l'apparition de l'IC. L'étude de Ho et al. (1993) nous donne la probabilité d'IC fatale, par sexe, d'après les données observées dans la Framingham Heart Study.

Les probabilités mensuelles (cycles de la première année) et annuelles (cycles des années suivantes) de décès dans l'état de santé 'Heart failure' du modèle sont obtenues à partir de l'équation de Miller (4), et sont présentées dans les Tableau 8 et Tableau 9.

Tableau 8: Probabilité d'insuffisance cardiaque fatale chez les hommes (Ho 1993)

Age (years)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8	Year 9	Year 10
30	0,037771	0,37	0	0,05	0,12	0,01	0,03	0,07	0,09	0
60	0,018423	0,20	0,09	0,07	0,06	0,03	0,03	0,02	0	0
70	0,018423	0,20	0,16	0,07	0,09	0,05	0,02	0,03	0,01	0,02
80	0,006924	0,08	0,02	0,06	0	0,05	0,01	0,01	0	0

Tableau 9: Probabilité d'insuffisance cardiaque fatale chez les femmes (Ho 1993)

Age (years)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8	Year 9	Year 10
30	0,001682	0,02	0,04	0,06	0,08	0,01	0,01	0,01	0,02	0
60	0,006029	0,07	0,06	0,08	0,05	0,05	0,02	0,05	0	0,19
70	0,001682	0,02	0,13	0,09	0,12	0,02	0,04	0,02	0,03	0,05
80	0,011538	0,13	0,07	0,05	0,05	0,06	0,02	0,01	0	0

NB : chiffres issus de données observationnelles par année, et non d'incidences cumulative ; l'évolution des probabilités n'est donc pas régulière d'une année sur l'autre.

Pour simplifier, et étant donné les différents âges testés en début de modélisation (55-65-74 ans), seules les données de mortalité à 60 ans ont été utilisées.

D'autre part, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque est de 150 000 par an (CHU Réseau, 2010), pour une prévalence estimée à 500 000 personnes en France (Institut national de la santé et de la recherche médicale, www.inserm.fr). Dans le modèle, le taux annuel d'hospitalisations parmi les patients avec IC est donc de 30%.

Parmi ces hospitalisations pour IC, 8% étaient fatales (d'après les statistiques de mode de sortie par GHM extraites du PMSI 2009). Ce taux a été utilisé dans le modèle.

5.2.2 Espérance de vie en fin de modélisation

A l'issue de l'horizon temporel de 10 ans, et en fonction du dernier événement que le patient a eu, l'espérance de vie est calculée et ajoutée au total des années de vie. Peeters et al., (2002) ont rapporté l'espérance de vie des patients de la cohorte « d'étude Framingham » avec des maladies cardio-vasculaires pour différents groupes d'âges, comme présenté dans le Tableau 10.

Les espérances de vie utilisées dans le modèle (comme 'reward final' dans TreeAge) sont présentées dans le Tableau 11 (voir aussi en annexe 9.8.4 le détail des calculs). Les pourcentages de réduction de l'espérance de vie ont été appliqués aux espérances de vie de la population française.

Tableau 10: Espérance de vie sans événement CV et après événement IDM, AVC ou IC (cohorte 'Framingham Heart Study'), Peeters et al. 2002

Age	Sans événements	IDM	AVC	IC
Hommes				
50	26,7 (0,27)	13,9 (1,10)	ND	ND
60	20,0 (0,24)	10,8 (0,53)	7,98 (0,98)	4,00 (0,62)
70	13,5 (0,22)	7,48 (0,33)	5,50 (0,44)	4,43 (0,41)
80	8,29 (0,25)	4,30 (0,35)	3,75 (0,36)	2,17 (0,29)
% réduction	Référence	-47% (-45;-48%)	-58% (-55;-60%)	-74% (-67;-80%)
Femmes				
50	32,3 (0,26)	14,9 (3,33)	ND	ND
60	24,5 (0,23)	11,6 (0,86)	9,81 (0,86)	8,26 (0,84)
70	17,2 (0,22)	7,18 (0,51)	7,11 (0,48)	5,45 (0,50)
80	10,8 (0,22)	5,34 (0,48)	4,96 (0,39)	3,30 (0,37)
% réduction	Référence	-54% (-51;-58%)	-58% (-54;-60%)	-68% (-66;-70%)

ND : non disponible

Tableau 11: Somme des années de vie restant à vivre à la fin de l'horizon temporel de 10 ans, selon le type d'événement CV survenu, avec ou sans actualisation

Taux d'actualisation	Sans événements	IDM	AVC	IC
0%/an				
Hommes	30,6	19,3	12,8	8,1
Femmes	36,6	25,7	15,5	11,7
4%/an				
Hommes	11,9	9,2	6,7	5,0
Femmes	12,9	10,8	7,9	6,3

(chiffres obtenus pour des patients âgés de 40 ans en début de modélisation, donc 50 ans au dernier cycle de Markov)

■ **Décès pour autres causes**

Les tables de mortalité françaises par âge et sexe sont issues des données EuroStat, et sont présentées partiellement dans le Tableau 12.

Tableau 12: Mortalité et espérance de vie par âge et sexe, données françaises de 2009 (EuroStat)

Age	Hommes		Femmes	
	Q(x)	E(x)	Q(x)	E(x)
1	0,00035	77,3	0,00027	84,3
20	0,00068	58,6	0,00025	65,5
40	0,00190	39,6	0,00092	46,0
60	0,01051	22,5	0,00414	27,6
70	0,02015	15,1	0,00933	19,0
80	0,05451	8,8	0,02975	11,3
84	0,08629	6,9	0,05308	8,8

E(x): Espérance de vie à l'âge x ; Q(x): Quotient de mortalité

Source : EuroStat extraction janvier 2011

5.2.3 Données d'efficacité des antihypertenseurs

La HAS a fourni une liste de 65 méta-analyses qui évaluent l'efficacité des antihypertenseurs selon différents critères (liste disponible en annexe §9.1). Parmi ces méta-analyses, 17 ont été exclues de notre sélection car elles s'intéressaient à des événements non pris en compte dans le modèle (comme la fibrillation atriale (ou auriculaire), ou le cancer du rein) ou à des sous-groupes spécifiques de patients (avec hypertrophie ventriculaire gauche par exemple). La liste initiale a été complétée et mise à jour en cours de projet par le groupe de travail (HAS, experts, IMS HEOR). Ces articles supplémentaires sont cités en fin de liste en annexe §9.1.

Dans les articles retenus, l'efficacité des antihypertenseurs était évaluée d'une part en termes de réduction de la PAS, et d'autre part en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité liée à des événements cardio-vasculaires. Selon les études, la comparaison était faite entre deux ou plusieurs classes d'antihypertenseurs et/ou par rapport à un groupe placebo. Pour le modèle, les études donnant des réductions de risque par rapport au placebo ont été retenues en priorité, puis les méta-analyses les plus récentes, et enfin, celles incluant le plus grand nombre d'essais. Etant donné le nombre de méta-analyses concernant l'hypertension, seules les études retenues comme sources de données pour le modèle sont décrites ci-dessous. Les autres études disponibles mais non retenues en priorité dans le modèle (d'après les 3 critères cités ci-dessus) sont listées en annexe §9.2.

A noter que ces méta-analyses ne concernent que les classes d'antihypertenseurs en monothérapie. La méthode utilisée pour estimer l'efficacité des combinaisons en bi- et trithérapie à partir des réductions de risque observées en monothérapie est décrite plus loin.

5.2.3.1 Effet des AHT sur la baisse de PAS et définition de la notion de contrôle

L'effet des AHT sur la baisse de PAS est intégré dans le modèle au travers de la notion de contrôle de l'hypertension, qui détermine si le patient reste sous le traitement en cours ou s'il évolue vers une autre ligne de traitement. Le caractère contrôlé ou non de l'hypertension dépend de trois facteurs : la réduction moyenne associée au traitement AHT ; le niveau initial de PAS ; le niveau cible à atteindre. .

■ Réduction de PAS pour les monothérapies

Le modèle repose sur la méta-analyse de Law (2003), portant sur 354 essais (n=40000 patients). Cette méta-analyse montre que la baisse moyenne de PAS attendue avec une monothérapie est invariante, quelle que soit la classe prescrite. La réduction moyenne de PAS en monothérapie est de 9,1mmHg [8,8-9,3mmHg] pour une PAS initiale de 154mmHg.

La réduction attendue de PAS pour d'autres niveaux de PAS initiale est déterminée par la formule (Law 2003) : $9,1 + (PAS_{initiale} - 154)$.

Soit une réduction de **8,7mmHg** pour un niveau de départ de 150mmHg pour la PAS.

On suppose que la réduction de PAS suit une loi normale, de moyenne égale à la réduction moyenne attendue, et d'écart-type égal à cette moyenne divisée par 5 (hypothèse, sur base de l'amplitude des intervalles de confiance observés autour de la réduction moyenne de l'étude de Law).

■ Estimation pour les bi- et trithérapies

D'après Wald et al. (2009), l'efficacité des combinaisons, bithérapie et trithérapie, est additive. En supposant qu'une réduction de la PAS est observée avec les monothérapies, l'auteur suggère d'estimer l'efficacité des bithérapies et trithérapies sur la baisse de PAS en additionnant les effets des monothérapies.

Cette méthode a été acceptée par les experts du groupe de travail, de par la synergie attendue entre des classes aux modes d'action distincts. Aucune synergie n'est attendue en combinant des produits d'une même classe (Bradley et al., 2006). La combinaison de différents inhibiteurs du système rénine angiotensine (ARAI, IEC, IR) n'a pas été envisagée dans le modèle.

Si la classe A abaisse la PAS en moyenne de m_A mmHg, et la classe B de m_B mmHg, alors on estime que l'effet de la bithérapie AB sur la PAS sera une baisse de $m_{AB} = m_A + m_B$ mmHg.

■ Contrôle de la PAS

La probabilité d'être contrôlé dépend de la valeur cible pour la PAS, du niveau initial de PAS et du traitement (cf. ci-dessus).

La valeur cible (ou seuil de contrôle) a été fixée à 140mmHg pour une PAS initiale strictement inférieure à 180mmHg, et à 150mmHg à partir de 180mmHg. En outre, une marge de tolérance a été intégrée, traduisant le fait que le médecin ne va pas changer de traitement s'il observe une réduction importante de la PAS mais sans atteindre la valeur cible : le patient est supposé contrôlé dans le modèle si 90% de la réduction recherchée a été atteinte. Concrètement, ce phénomène d'inertie thérapeutique implique qu'un patient avec une PAS initiale de 150mmHg sera considéré comme contrôlé si une baisse de 9mmHg est observée (90% x (150 – 140)). Le Tableau 13 ci-dessous donne quelques valeurs de seuils de contrôle théoriques et pratiques de la PAS, en fonction de la PAS initiale.

La valeur initiale de PAS est définie par l'utilisateur à partir de l'interface MS Excel. Dans le cas de base, elle est de 150mmHg. Des niveaux de PAS initiales de 160mmHg puis de 180mmHg sont également testés afin d'estimer les résultats sur des profils à plus haut risque CV.

Lors du premier cycle avec la ligne de traitement n , la probabilité pour un patient d'être contrôlé correspond à la probabilité de descendre en-dessous de la valeur seuil de PAS (141 mmHg en tenant compte de l'inertie thérapeutique) sachant que le traitement a permis d'abaisser la PAS de $reduction_PAS$ par rapport au niveau de départ $PAS_initiale$. Ceci est formulé de la façon suivante :

$$pControl = proba(PAS_initiale - reductionPAS < 141) \quad (6)$$

avec $reductionPAS \approx Normal(m_reduc, s_reduc)$

Par exemple, si m_reduc est égale à 10mmHg, et que la PAS de départ est de 150 mmHg, alors $pControl$ est légèrement supérieure à 50% (une chance sur deux d'atteindre le seuil de 140mmHg, plus tolérance liée à l'inertie thérapeutique). Plus m_reduc est importante, plus la probabilité d'être contrôlé augmente.

Si le patient est contrôlé au 1^{er} cycle avec son traitement, alors il reste contrôlé pendant les cycles suivants ($pControl = 1$). Cela est programmé sous TreeAge à l'aide d'états 'tunnels', dans lesquels les valeurs des différents paramètres peuvent varier en fonction du nombre de passages successifs dans l'état.

Voir §9.8.3 en annexe le raisonnement statistique complet.

Le tableau ci-dessous présente les valeurs de PAS, de seuils, et de probabilités d'être contrôlé pour différents scénarios.

Tableau 13: Valeurs de PAS initiale, seuils de contrôle, et probabilité d'être contrôlé dans le modèle, avec une monothérapie, ou une bithérapie

PAS initiale	Seuil de contrôle (mmHg)		Réduction PAS pour contrôle	Réduction PAS attendue (mmHg)		Proba contrôle
(mmHg)	théorique	toléré	(mmHg)	Moyenne	StdDev	N(moy,SD)
Monothérapie :						
145	140	141	4	8,2	1,64	0,9880
150	140	141	9	8,7	1,74	0,4316
154	140	141	13	9,1	1,82	0,0272
160	140	142	18	9,7	1,94	0,0000
165	140	143	23	10,2	2,04	0,0000
170	140	143	27	10,7	2,14	0,0000
180	150	153	27	11,7	2,34	0,0000
Bithérapie :						
145	140	141	5	16,4	3,28	0,9999
150	140	141	9	17,4	3,48	0,9921
154	140	141	13	18,2	3,64	0,9380
160	140	142	18	19,4	3,88	0,6409
165	140	143	23	20,4	4,08	0,3034
170	140	143	27	21,4	4,28	0,0954
180	150	153	27	23,4	4,68	0,2209

N(moy,SD) : loi normale de moyenne *moy* et écart-type *StdDev*.

5.2.3.2 Efficacité dans la réduction du risque de maladie coronarienne

La réduction du risque de MC avec les ARAII, BBs, IEC, ICa est évaluée dans la méta-analyse de *Law et al. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009; 338: b1665.* (147 essais). Les autres études disponibles sont présentées en annexe §9.2.1.

La méta-analyse de Law étant la plus récente, et comportant plus d'essais que celle de Wright et al. (2009), a été retenue pour le modèle.

Les principaux résultats des méta-analyses sont présentés dans le Tableau 15, par classe d'antihypertenseur.

5.2.3.3 Efficacité dans la réduction du risque d'AVC

La réduction du risque d'AVC avec les ARAII, BBs, IEC, ICa est évaluée dans la méta-analyse de *Law et al. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009; 338: b1665.* (147 essais). Les autres études disponibles sont présentées en annexe §9.2.1.

La réduction du risque d'AVC n'était pas disponible pour les ARAII dans Law 2009 (pas d'essais), elle a donc été estimée à partir de la méta-analyse de Reboldi et al. *Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. Journal of Hypertension. 2008; 26: 1282-1289.*, qui donne un OR de mortalité totale et CV, d'AVC et d'IDM, avec les ARAII vs. IEC.

L'OR des ARAII vs. IEC est de 0,92 [0,85 ; 0,99] sur l'ensemble des essais retenus, et de 0,93 [0,84 ; 1,03] dans l'essai ONTARGET (2008) qui inclut 69% de patients hypertendus (N=36537). Compte-tenu de ces résultats similaires, le résultat sur l'ensemble des essais a été utilisé dans le modèle pour déterminer le risque relatif d'AVC avec les ARAII vs. placebo, via le risque relatif avec les IEC.

5.2.3.4 Efficacité dans la réduction du risque d'insuffisance cardiaque

La réduction du risque d'insuffisance cardiaque avec les ARAII, bêtabloquants, diurétiques thiazidiques, inhibiteurs calciques et IEC par rapport au placebo est issue de *Sciarretta et al. Antihypertensive Treatment and Development of Heart Failure in Hypertension. Arch Intern Med. 2011;171(5):384-394* (26 essais), parce qu'il s'agit de la méta-analyse la plus récente et inclut toutes les classes.

D'autres méta-analyses avaient évalué l'efficacité de ces classes sur le risque d'insuffisance cardiaque mais n'ont pas été utilisées dans le modèle, car plus anciennes (voir en annexe §9.2.3).

5.2.3.5 Efficacité dans la réduction du risque de diabète et maladie rénale

L'incidence de diabète type 2 chez les hypertendus et l'impact des antihypertenseurs sur le risque de diabète sont, à notre connaissance, uniquement évalués par *Elliott and Meyer. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007; 369:201-07* (22 essais). Cette méta-analyse donne le rapport des cotes ('odds ratio', OR) de toutes les classes et du placebo par rapport aux diurétiques thiazidiques.

Chez les diabétiques, toutes les classes d'antihypertenseurs permettent de retarder la progression d'une maladie rénale déjà existante (Strippoli et al. 2004) mais seuls les IEC et les ARAII sont recommandés en prévention primaire de la maladie rénale (Hunsicker et al. 2004), et retardent l'évolution vers un stade terminal (Sarafidis et al. 2008). Le RR de maladie rénale puis de son stade terminal a donc été fixé à 1 pour les autres classes, c'est-à-dire effet identique à un placebo.

Le risque relatif de passer d'une normo- à une microalbuminurie chez des diabétiques hypertendus traités par IEC vs. placebo est issu d'une des deux revues de Strippoli et al. mises à jour en 2010, à savoir *Strippoli GFM, Craig ME, Craig JC, Lv J, Perkovic V. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub2*. (16 essais).

La seconde publication, *Strippoli et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006257 DOI: 10.1002/14651858.CD006257*. (49 essais), nous a fourni les risques relatifs d'évolution vers le stade terminal de maladie rénale (ESKD) chez les diabétiques avec les IEC ou les ARAII vs. placebo. Seul ce paramètre a été extrait de cette dernière méta-analyse.

A noter que cette deuxième publication inclut une proportion de patients normotendus (17 essais sur les 38 comparant les IEC au placebo ; aucun des 4 essais ARAII vs. placebo), qui s'est avéré être un facteur significatif du risque de progression de micro- à macroalbuminurie, et de micro- vers normoalbuminurie vs. hypertendus. En revanche, l'effet des ARAII et IEC sur le doublement de la créatinémie, la survenue de l'ESKD et la mortalité toute cause n'était pas significativement différent entre normo- et hypertendus dans cette méta-analyse. Pour cette raison, et compte-tenu des objectifs de notre analyse, cette méta-analyse de Strippoli et al. 2006 nous a paru rester la plus pertinente, malgré la présence de patients normotendus.

Les autres méta-analyses non prises en compte dans le modèle car moins récentes sont listées en annexe (voir §9.2.1).

D'après l'auteur, la comparaison de ses résultats à ceux de la méta-analyse de Casas et al. 2005 (pas de supériorité des ARAII/IEC vs. autres antihypertenseurs) est difficile à cause des critères d'inclusions (plus petites études, chez des patients à haut risque, avec ou sans diabète) et des méthodes d'évaluation différentes

L'autre méta-analyse, par Sarafidis et al. (2008) indique qu'il existe une réduction de l'incidence d'ESKD avec les IEC de l'ordre de $RR=0,70$ (non significatif), et de $RR=0,78$ (significatif) avec les ARAII. Le risque de doublement de la créatinémie est significativement réduit avec ces deux classes (RR respectifs de 0,71 et 0,79), sans impacter la mortalité toute cause.

Ces résultats sont plus marqués pour les IEC, et identiques pour les ARAII, dans la méta-analyse de Strippoli : RR respectifs de 0,60 et 0,78 dans la réduction du risque d'ESRF, et de 0,68 et 0,79 dans le doublement de la créatinémie.

5.2.3.6 Synthèse des méta-analyses utilisées dans le modèle

Les méta-analyses retenues comme sources de données principales du modèle sont listées dans le Tableau 14, et les résultats de réduction de risque extraits pour le modèle sont résumés dans le Tableau 15.

Les données introduites dans le modèle et synthétisées dans le tableau ci-dessus, établissent un positionnement relatif des différentes classes d'AHT dans la prévention des événements CV, à savoir :

- un léger avantage des IEC dans la prévention des événements coronariens par rapport aux autres classes d'AHT ;
- pas d'avantage particulier des BB dans la prévention de l'IDM par rapport aux autres classes ;
- une meilleure protection contre l'AVC par les ICa, et les DIU ;
- une moindre protection contre l'AVC par les BB ;
- une moindre protection contre l'insuffisance cardiaque par les ICa ;
- Pas d'avantage particulier des ARAII par rapport aux IEC (tout événement CV).

Tableau 14: Méta-analyses retenues pour les données d'efficacité du modèle

Auteur/étude	Année	# Essais	Antihypertenseurs	Critère d'efficacité
Law et al.	2003	354	BB, Diu, ICa, IEC, ARAII	Baisse PAS
Reboldi et al.	2008	6	ARAII vs. IEC	AVC
Elliott et al.	2007	22	ARAII, BB, Diu, ICa, IEC	Diabète
Law et al.	2009	147	ARAII, BB, Diu, ICa, IEC	MC, AVC
Sciarretta et al.	2011	24	ARAII, BB, Diu, ICa, IEC	IC
Strippoli et al.	2006	49	ARAII, IEC	MRST
Strippoli et al.	2005	16	IEC	MR

DIU : diurétiques thiazidiques ; IC : insuffisance cardiaque ; MC : maladie coronarienne ; MR : maladie rénale ; ST : stade terminal

Tableau 15: Réduction du risque (intervalle de confiance à 95%) obtenue pour les différentes classes d'antihypertenseurs, par événement

Classe AHT	MC (RR)	AVC (RR)	Diabetes (OR)	IC (OR)	MR (RR)	MRST (RR)
	0,86	0,72	0,57	0,76		0,78
ARAII	[0,53;1,4]	[0,56;0,91]	[0,46;0,72]	[0,62;0,9]	ND	[0,67;0,91]
	0,89	0,83	0,9	0,87		1
BB	[0,78;1,02]	[0,7;0,99]	[0,75;1,09]	[0,64;1,12]	1	
	0,86	0,62		0,59	1	1
DIU	[0,75;0,98]	[0,53;0,72]	1 (ref)**	[0,47;0,72]		
	0,85	0,66	0,75	0,83	1	1
ICa	[0,78;0,92]	[0,58;0,75]	[0,62;0,9]	[0,67;0,99]		
	0,83	0,78	0,67	0,71	0,52	0,6
IEC	[0,78;0,89]	[0,66;0,92]	[0,56;0,8]	[0,58;0,84]	[0,31;0,88]	[0,39;0,93]
			0,77			
Placebo	1 (ref)	1 (ref)	[0,63;0,94]	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Source	Law 2009	Law 2009	Elliott & Meyer 2007	Sciarretta 2011	Strippoli 2005	Strippoli 2006

DIU : diurétiques thiazidiques ; IC : insuffisance cardiaque ; MR : maladie rénale ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; ST : stade terminal

*La méta-analyse de Reboldi et al. (2008) compare l'efficacité des ARAII à celle des IEC. Une estimation de l'efficacité des ARAII vs. placebo a donc pu être réalisée via la méta-analyse de Law et al. (2009) : $0,72 = 0,78 \times 0,92$

**Le bras placebo étant le bras de référence du modèle, l'OR de chaque classe a été divisé par l'OR du bras placebo (0,77) pour évaluer l'impact de la classe sur l'incidence du diabète vs. placebo.

5.2.3.7 Efficacité des combinaisons de classes dans la réduction des risques cérébro et cardiovasculaires

A partir des résultats publiés en monothérapie, la réduction du risque d'événement CV attendue avec une bithérapie ou une trithérapie a été estimée en faisant le produit des risques relatifs (RR) observés avec chacune des monothérapies (avec correction dans certains cas où des données sont disponibles, voir plus loin).

Il s'agit évidemment d'une approximation, qui revient à attribuer toute la baisse de risque CV à la baisse de PAS. Cette hypothèse est également celle utilisée par Law (2009) dans sa méta-analyse lorsqu'il calcule un 'standardized relative risk' pour une PAS de 10mmHg : si le RR observé est de 0,7 pour une baisse moyenne de PAS de 8mmHg, alors la standardisation qu'il applique donne un 'adjusted RR' de $0,7^{(10/8)} = 0,64$.

Plus loin, l'auteur explique encore comment il estime une réduction de risque CV à partir d'une mesure de la réduction de PAS : si le RR est de 0,43 pour une réduction de PAS de 20mmHg, alors une baisse deux fois plus grande de PAS (40mmHg) sera associée à un RR de $0,43^2 = 0,18$, et une baisse de PAS de 30mmHg ($\times 1,5$) aurait un RR de $0,43^{(30/20)} = 0,28$.

Cette hypothèse se fonde sur une méta-analyse publiée par le Prospective Studies Collaboration (2002), et qui observe une proportionnalité entre la mortalité CV (échelle logarithmique) et la baisse de PA (échelle arithmétique) qui semble dépendre de l'âge mais pas du niveau de PA de départ.

Ces données nous ont conduit à considérer qu'il existe une 'réduction unitaire' de risque pour une baisse de 1 mmHg de PAS, que l'on calcule ainsi :

$$RR_{1A} = RR_A^{1/m_A} \quad (7)$$

où RR_A est le RR d'événement CV avec la classe A vs. placebo donné par les méta-analyses, et m_A est la baisse moyenne de PAS attendue avec la classe d'AHT 'A' vs. placebo.

Dans le cas d'une combinaison de la classe A avec la classe B (de risque relatif RR_B et baisse moyenne de PAS m_B vs. placebo), la moyenne géométrique des RR unitaires (pour 1mmHg) pondérée par les baisses attendues de PAS donne une approximation de la réduction de risque avec la combinaison :

$$\begin{aligned} RR_{AB} &= RR_{1A}^{m_A} \times RR_{1B}^{m_B} \\ \Leftrightarrow RR_{AB} &= (RR_A^{1/m_A})^{m_A} \times (RR_B^{1/m_B})^{m_B} \\ \Leftrightarrow RR_{AB} &= RR_A \times RR_B \end{aligned} \quad (8)$$

Finalement on obtient le produit des risques relatifs d'événement CV de A et de B vs. Placebo (cela permet de généraliser l'exemple de Law ci-dessus dans le cas où les baisses de PAS attendues ne sont pas des nombres entiers).

Le résultat est toutefois corrigé pour tenir compte de données d'efficacité de l'étude ACCOMPLISH (2008), où les RR de la combinaison IEC/ICa par rapport à une bithérapie IEC/DIU sont de 0,78 (IDM), 0,75 (angor) et 0,84 (AVC). On a donc d'abord estimé le RR de la combinaison de référence IEC/DIU, puis appliqué les RR de l'étude ACCOMPLISH. Les RR d'événement CV pour chaque classe vs. placebo tels qu'utilisés dans le modèle sont présentés en annexe dans le Tableau 47.

Étant donné la faible fréquence des événements CV (en général < 10% sur l'ensemble des essais inclus dans les méta-analyses de Sciarretta et Elliott), les OR et les RR ont été utilisés sans transformation. Ces deux facteurs sont en effet du même ordre de grandeur lorsque l'événement étudié est rare (voir justification au §9.7 en annexe).

Concernant les trithérapies, la même méthode a été appliquée, à la différence que les trithérapies n'ont pas été introduites individuellement dans le modèle compte tenu du nombre de possibilités. Une ligne générale « trithérapie » a été créée à laquelle sont associés une efficacité et un coût (cf. plus loin) calculés en moyenne pondérée par la part réelle de chaque trithérapie dans les prescriptions (Tableau 16).

Tableau 16: Part des trithérapies dans les prescriptions en France (Thales 2009)

Classe	% total		Primo-prescription		Hors primo	
BB + AA2 + DIU	387915,6	28,92%	8806,5	30,04%	379109,1	28,90%
ICA + AA2 + Diurétiques	355416,6	26,50%	7499,8	25,58%	347916,8	26,52%
IEC + BB + Diurétiques	213881,1	15,95%	4772,6	16,28%	209108,5	15,94%
ICA + IEC + Diurétiques	186327,6	13,89%	4090,8	13,95%	182236,8	13,89%
ICA + BB + Diurétiques	106634,4	7,95%	2443,1	8,33%	104191,3	7,94%
ICA + BB + AA2	90997,2	6,78%	1704,5	5,81%	89292,7	6,81%
Total de ces trithérapies	1341172,5	100%	29317,2153	100%	1311855,28	100%

5.2.3.8 Risque d'événement CV en fonction du niveau de contrôle de la PAS

Une hypothèse supplémentaire concernant l'efficacité des traitements AHT a été introduite dans le modèle, à savoir un nombre d'événements CV évités plus important en cas d'HTA contrôlée par rapport à une HTA non-contrôlée (au seuil de 140mmHg+x%). Cette hypothèse provient d'une étude observationnelle américaine (N=6400) par Cooper-DeHoff (2010) qui trouve un risque relatif d'événement CV de 1,46 [1,25 ; 1,71] lorsque la PAS n'est pas contrôlée par rapport aux patients contrôlés.

Cela permet d'écrire la relation suivante :

$$pEvent_AHT_nonctrl = 1.46 \times pEvent_AHT_ctrl,$$

où $pEvent_AHT_ctrl$ est la probabilité d'événement CV dans le bras "traité et contrôlé" et $pEvent_non ctrl$ celle du bras "traité et non contrôlé ».

Cette relation est équivalente à la relation :

$$\frac{RR_{AHT_noctrl}}{RR_{AHT_ctrl}} = 1.46$$

où R_{AHT_noctrl} est le risque relatif d'événement CV vs. placebo d'un patient traité et non contrôlé, et R_{AHT_ctrl} celui d'un patient traité et contrôlé au seuil de 140mmHg.

En supposant qu'il existe une valeur $y > 1$ telle que $RR_{AHT} = y * RR_{AHT_ctrl}$ et

$$RR_{AHT} = \frac{RR_{AHT_noctrl}}{y}, \text{ alors le quotient de ces deux expressions donne :}$$

$$1 = \frac{RR_{AHT_noctrl}}{y} \times \frac{1}{y \times RR_{AHT_ctrl}}$$

$$\text{c'est-à-dire } y^2 = \frac{RR_{AHT_noctrl}}{RR_{AHT_ctrl}} = 1.46$$

La probabilité d'événement CV avec un traitement AHT a donc été multipliée par un facteur $\sqrt{1.46} = 1.21$ dans le cas d'une PAS non contrôlée, et divisée par ce même facteur 1,21 dans le cas d'une PAS contrôlée.

Ce facteur a été implémenté dans le modèle en conservant la possibilité de le neutraliser (le mettre égal à 1) dans des analyses de sensibilité, étant donné le niveau de preuve faible/modéré autour de cette hypothèse.

5.2.3.9 Données de non-persistence et de reprise d'un traitement

L'analyse de la base EGB conduite par la HAS fournit les données de persistance à 1 an pour les principales classes d'AHT en monothérapie et pour les bithérapies fixes (voir annexe §9.4).

La probabilité d'arrêter tout traitement AHT (quelle que soit la raison) à chaque cycle est présentée dans le Tableau 51 (sans facteur de risque CV) et le Tableau 52 (avec facteur de risque CV) en annexe §9.4, pour chaque classe d'antihypertenseur.

La probabilité d'arrêt est obtenue en prenant le complémentaire à 100% de la probabilité d'être persistant à 1 an. Ensuite, pour les probabilités mensuelles (cycles de la première année du modèle), la formule de Miller a été utilisée.

Pour les trithérapies (non évaluées dans l'étude EGB), les valeurs de persistance avec une bithérapie fixe ont été utilisées.

Au-delà de la 1^{ère} année (horizon de l'étude EGB), le taux de persistant à 1 an a été extrapolé à partir des données de persistance à 1 an, 2 ans et 3 ans présentées par Bourgault et al. (2005) pour chaque classe d'AHT initialement prescrite. Une équation a été estimée dans Excel (option trendline à partir du graphe) pour chaque classe comme représenté sur la Figure 9 ci-dessous. L'équation est de la forme :

$$\text{Taux_persist(année N)} = \text{Taux_persist_année1} \times N\lambda$$

Cette équation est appliquée au taux de persistance à 1 an de l'étude EGB pour estimer la probabilité d'être persistant à chaque cycle d'un an à partir de l'année 2 et jusqu'à la fin de l'horizon temporel de 10 ans (voir tableaux en annexe §9.4). La probabilité d'arrêt est le complémentaire à 100% de cette valeur.

La proportion de patients non traités qui recommence un traitement AHT (quelle que soit la raison, hypothèse d'un retour en 2^{ème} ligne du scénario en cours) est également issue de l'article de Bourgault et al. (2005), qui donne le pourcentage de patients ayant repris un traitement AHT dans l'année suivant l'arrêt de la classe initialement prescrite (entre 54% et 75% des patients selon la classe. Pour la première année du modèle, la probabilité de reprendre un traitement par cycle d'un mois est obtenue par la formule de Miller (voir Tableau 53 en annexe).

Figure 9 : Estimation d'une tendance pour le taux de persistance au-delà de la 1^{ère} année à partir des données de Bourgault et al. (2005), par classe d'antihypertenseur initiale

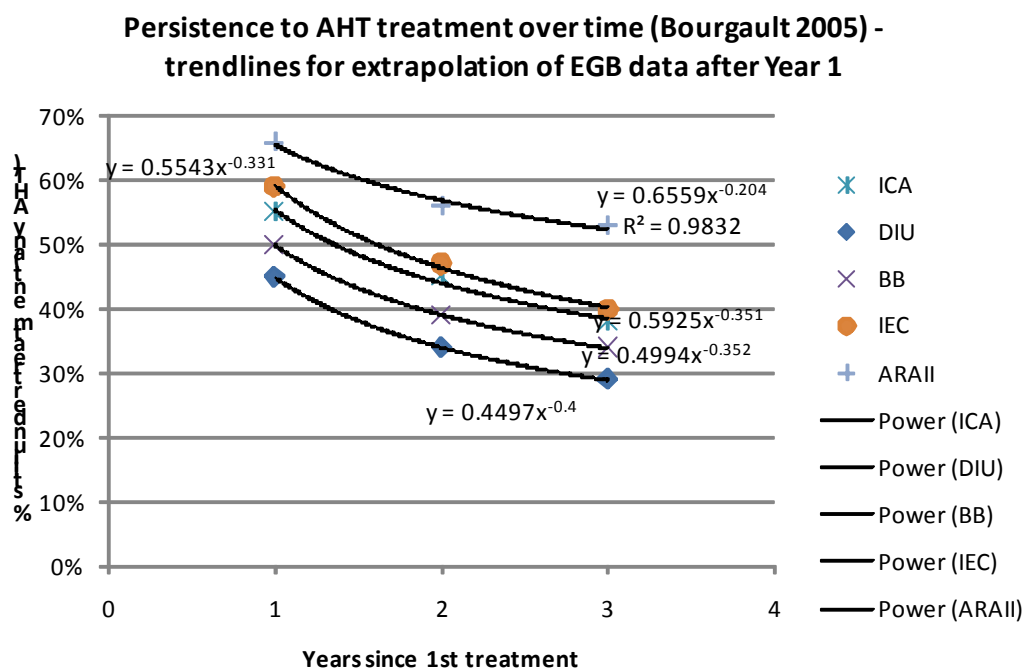


Fig. 9. Utilisation des équations dans le modèle : pour les ARAlI, la persistance à x=2 ans sera estimée par l'équation $0,703x(2)^{-0,204}$ soit 61,0%, le calcul pour les DIU à x=3 ans est $0,590x(3)^{-0,400}$ soit 38,0%. Le premier chiffre est en fait le taux de persistance atteint à un an dans l'étude EGB (il faut adapter celui de Bourgault qui apparaît sur le graphique, 0,6559 pour les ARAlI et 0,4497 pour les DIU).

5.2.4 DONNÉES DE COÛTS

5.2.4.1 Coût des traitements médicamenteux

Pour calculer le coût journalier du traitement de chaque classe (en monothérapie et bithérapie fixe), le coût moyen pondéré par les parts de marché de chacun des médicaments de la classe a été calculé, à partir du prix public toutes taxes comprises (PPTC).

- Les prix ont été recherchés dans la base des médicaments et informations tarifaires (BdM_IT) sur le site de l'Assurance Maladie/CNAM-TS (http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI).
- Les parts de marché de chaque produit au sein d'une même classe ont été déterminées à partir des données de vente de l'année 2010 (bases LMP SO, IMS Health) pour chaque conditionnement (dosage, nombre de comprimés par boîte).
- La dose journalière recommandée (Defined Daily Dose ou DDD) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été utilisée pour chaque produit. Les DDD ont été trouvées sur le site de l'OMS (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Seuls les comprimés disponibles à la dose égale à la DDD sont pris en compte pour calculer la moyenne. Des comprimés au dosage plus faible que celui de la DDD ne sont en effet pas recommandés pour le traitement de l'hypertension, mais pour le traitement d'autres maladies CV comme l'insuffisance cardiaque.

La classe des diurétiques est en fait restreinte aux diurétiques thiazidiques, comme c'est le cas pour les données cliniques du modèle (effet traitement, persistance).

Le coût des trithérapies est estimé en faisant la somme des coûts d'une bithérapie et d'une monothérapie. Quand il y a des bêtabloquants, leur coût est ajouté à celui d'une association fixe. Comme expliqué précédemment, une ligne générale « trithérapie » a été créée à laquelle sont associés une efficacité et un coût calculés en moyenne pondérée par la part réelle de chaque trithérapie dans les prescriptions.

Le modèle prévoit que d'autres perspectives puissent être retenues, en laissant à l'utilisateur la possibilité d'appliquer un taux de remboursement de 65% pour les patients du régime général et de 100% pour les patients en ALD.

Le modèle prévoit également que l'analyse puisse être réalisée sur la base d'autres prix journaliers de traitement par classe. L'utilisateur peut choisir dans l'interface MS Excel de réaliser l'analyse à partir du coût par jour minimum de chaque classe ou du coût par jour maximum de chaque classe.

Le Tableau 17 présente les coûts par jour des différents comparateurs actifs (interventions sous étude) du modèle.

Tableau 17: Coûts journalier de traitement avec les antihypertenseurs, par classe et combinaisons de classes (au 1^{er} juillet 2012)

Classe thérapeutique	Coût par jour PPTC (EUR)	Coût minimum	Coût maximum
Monothérapie			
Diurétiques thiazidiques*	0,22	0,07	0,48
BB	0,25	0,08	0,74
ICa	0,30	0,13	0,91
IEC	0,27	0,11	0,82
ARAI	0,41	0,09	1,20
Bithérapie			
BB+DIUth	0,24	0,16	0,41
IEC+DIUth	0,40	0,30	0,98
ARAI+DIUth	0,62	0,26	1,06
ICa+DIUth	0,52	0,20	1,40
BB+ARAI	0,66	0,17	1,95
BB+ICa	0,55	0,47	0,62
BB+IEC	0,52	0,19	0,62
ICa+IEC	0,84	0,65	1,19
ICa+ARAI	0,79	0,65	0,89
Trithérapies			
ARAI+ ICa+DIU	0,93	0,29	2,60
ARAI+DIUth+BB	0,88	0,24	2,43
ARAI+ICa+BB	0,96	0,30	2,86
DIUth+ICa+BB	0,77	0,28	2,14
DIUth+IEC+BB	0,74	0,26	2,05
ICa+IEC+BB	0,82	0,32	2,48
DIUth+IEC+ICa	0,79	0,31	2,22
DIUth+ICa+IEC	0,79	0,31	2,22

5.2.4.2 Coût de suivi de l'HTA

Le coût de prise en charge d'un adulte atteint d'hypertension essentielle a été estimé à partir des recommandations françaises de bonne pratique (HAS 2005). Le calcul prend en compte des coûts de consultations (suivi, renouvellement prescription), de mesure de la pression artérielle, des tests laboratoires, examens sanguins et cliniques (ECG). Ces ressources sont présentées dans le Tableau 18, avec leur coût unitaire (tarifs Assurance Maladie 2012, perspective sociétale), une fréquence moyenne estimée par an et par patient, ainsi que le coût total correspondant (par an par patient). Au final, on estime à 202€ le coût de suivi annuel d'un patient sans antécédent CV et sans facteur de risque additionnel.

Tableau 18: Coût de suivi des patients avec HTA, sans autre facteur de risque et en prévention primaire (coûts 2011)

	Périodicité (HTA contrôlée non compliquée)	Freq moy/an	Coût/an (EUR)*
Bandelettes urinaires (protéinurie)	12 mois	1	9,2
Kaliémie, créatininémie et calcul du DFG	1 à 2 ans	0,75	6,9
Glycémie	3 ans, si initialement normale	0,33	3,5
Exploration d'anomalie lipidique (EAL)	3 ans, si lipides initialement normaux	0,33	4,8
Consultation Cardiologue†*	Une fois par an	1	75,7
Consultation généraliste†	3 fois par an	3	102,1
Coût total			202,1€

Source : ameli.fr. Estimation IMS HEOR

† inclut les dépassements moyens observés

* une consultation cardiologue par an, avec tous les 3 ans, un ECG réalisé au cours de cette consultation

5.2.4.3 Coût de suivi du diabète

Le coût associé à la prise en charge du diabète de type 2 a été estimé à partir de différentes hypothèses. Le coût de suivi médical (consultations généraliste et spécialiste) est supposé compris dans le coût de suivi de l'HTA. Les autres coûts de suivi sont issus des données assurance maladie publiées en 2009 concernant le diabète de type 2 sans insuline (Ricci 2009)⁷. Le taux de patients en ALD et remboursés à 100% étant de 84% dans l'échantillon total, on admet le remboursement moyen comme une approximation acceptable des montants remboursés et du reste à charge. Seuls les postes que l'on peut associer avec certitude au diabète sont pris en compte (les données disponibles sont des montants totaux remboursés aux patients diabétiques sans distinguer les montants liés au diabète). Le coût de suivi du diabète est estimé dans le modèle à 479€os par an (Tableau 19).

⁷ Ricci P., Chantry M., Detournay B., Poutignat N et al. Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète : Études Entred 2001 et 2007 pour le comité scientifique d'Entred BEH, 10 novembre 2009 / no 42-43 : 464-469

Tableau 19 : Remboursements moyens pour le diabète de type 2 sans insuline

Postes	Remboursement moyen
Antidiabétiques oraux	180 €
Biologie	143 €
Matériel d'auto-contrôle	156 €
Total	479 €

5.2.4.4 Coût des événements aigus

Le coût des événements CV du modèle en phase aigue (hospitalisation) a été calculé par la HAS à partir des données PMSI 2009 (identification des GHMs correspondant aux événements du modèle, avec le nombre de séjours par GHM et identification des séjours se terminant par un décès à partir du mode de sortie) et des tarifs de l'ENCC 2008 par GHM qui représentent les « coûts de production ».

La liste des GHM retenus est présentée en annexe §9.7.

Les séjours ont été distingués selon qu'ils ont eu lieu dans un établissement public ou dans un établissement privé.

Les coûts ont été calculés en pondérant les séjours dans chacun des GHM par le coût unitaire du GHM tel qu'il est disponible dans l'échelle nationale des coûts 2008.

En l'absence d'une base ENCC privée pour 2008, les coûts dans le secteur privé ont été calculés sur la base des coûts observés dans le public en 2008 en appliquant le taux de conversion observé entre les deux secteurs dans la dernière base disponible (2007). Un coût moyen pondéré a ensuite été calculé selon le nombre de séjours nationaux dans les deux secteurs.

Tableau 20: Coûts des événements du modèle, à partir des données ENCC 2008 et PMSI

Événement	Codes GHM	Nombre de séjours national	Coût ENCC 2008 (EUR)
AVC non fatal		95444	5366,56
AVC fatal		15619	6253,57
IDM non fatal		64383	5114,71
IDM fatal	Voir liste	4760	6007,05
IDM récidivant non fatal	en	734	5255,95
IDM récidivant fatal	Annexe	92	5901,39
Angor non fatal	§9.7	70862	3640,52
Angor fatal		1024	7332,34
Insuffisance cardiaque non fatale		161792	4607,29
Insuffisance cardiaque fatale		14122	5446,85
MC fatale (IDM/angor)		5784	6241,68

Source: ENCC données 2008,

5.2.4.5 Coût de suivi post-événement

Les coûts de suivi varient en fonction de l'événement CV survenu. On suppose que les coûts de suivi post-événement sont représentés par les dépenses médicales globales de l'ALD correspondante (même si les patients ne se trouvent pas tous en ALD après leur événement dans la réalité), ce qui permet d'estimer leur coût de suivi en utilisant le remboursement annuel moyen par ALD publié par Vallier et al. (2006). Cette méthode a pour principale limite l'existence d'une grande hétérogénéité à l'intérieur de chaque ALD mais il n'existe pas à notre connaissance d'autres données disponibles qui seraient plus précises. Les ALD correspondant aux événements CV du modèle sont présentées ci-dessous dans le Tableau 21.

Dans l'analyse, les coûts provenant de cette publication, et donc équivalents au niveau de dépenses d'une ALD, sont les suivants :

- Post-AVC
- Post-IC
- Post-MC
- Avoir l'insuffisance rénale au stade terminal (une année de dialyse)
- Post-CVD (antécédent AVC + MC)

Le coût d'un décès par maladie rénale en stade terminal est de zéro (coûts de suivis très élevés en fin de vie, pris en compte dans le coût de suivi des patients au stade terminal).

Tableau 21: Liste des coûts de suivi post-événement CV, selon statut ALD

Evénement	No ALD	Coût total (pp, €)	En rapport avec l'ALD (€)	Coût mis à jour (€ 2010)
AVC	ALD1	9642	6162	6506
IC	ALD5	6803	4173	4406
Diabète*	ALD8	5910	4265	4503
MC	ALD13	5964	3688	3894
IRST¹		61266		

Source: Assurance Maladie 2004 par ALD, Vallier 2006 ;

Les coûts de l'étude de Vallier ont été mis à jour en utilisant les indices des prix à la consommation (secteur santé) de 2006 à 2010 (EuroStat)

*: Diabète (types 1 et 2), n'est pas utilisé dans le modèle comme coût de suivi

¹: source Assurance Maladie 2010

<http://www.renaloo.com/component/content/article/34-les-dernieres-actualites/642-insuffisance-renale-chronique-pas-assez-de-greffes-en-france.html>

IRST : insuffisance rénale stade terminal ; MR: Maladie Rénale ; pp: par personne

5.2.4.6 Coût HTA résistante

Il est difficile d'estimer un coût de prise en charge des patients qui restent non contrôlés après avoir testé 3 types (lignes) de traitement AHT : d'une part, la stratégie de prise en charge n'est pas standardisée ; d'autre part, certains de ces coûts ne sont pas couverts par l'Assurance Maladie (comme l'automesure à domicile, sauf en cas de prêt de l'appareil par le médecin traitant). La stratégie de prise en charge (Tableau 22) a été définie à partir de l'expérience des membres du groupe de travail. Elle repose en premier lieu sur une consultation de cardiologue et une auto-mesure de la pression artérielle à domicile. Une hospitalisation d'au moins 24h est généralement recommandée pour réaliser un bilan étiologique (exploration du système rénine -aldostérone, taux de métanéphrines, échodoppler des artères rénales, échocardiographie, ionogramme sang et urines des 24 heures, microalbuminurie, Scanner abdominal).

Au final, un coût moyen de prise en charge de 1153€ a été compté dans le modèle pour le premier cycle passé dans l'état de santé 'HTA résistante' (perspective sociétale, inclus les dépassements moyens observés).

Tableau 22: Prise en charge exploratoire des patients pour lesquels une HTA résistante est suspectée

Prise en charge	Coût unitaire €
Consultation cardiologie avec ECG	82,72
Automesure à domicile*	72,20
Hospitalisation 24h** (bilan étiologique, scanner abdominal, autres bilans hormonaux, étude du sommeil, autres examens)	997,79
COUT TOTAL	1152,71

Source: ameli.fr Estimation IMS HEOR

*automesure ou MAPA ⇔ application du tarif d'une consultation seule (sur la base d'un avis d'expert et des résultats d'une étude réalisée dans le cadre de la thèse de doctorat en médecine par Marie Blanchard, Décembre 2009, indiquant qu'en termes de tarification pour la MAPA, « 8 médecins sur 15 facturent le tarif d'une consultation seule »).

**GHM 05M20Z : Explorations et surveillance pour affections de l'appareil circulatoire, tarif obtenu en moyenne pondérée sur les secteurs publics (ENCC 2008) et privé (ENCC 2007 extrapolé à 2008 sur base de l'évolution des nombres de séjours et des tarifs dans le secteur public).

5.2.4.7 Coûts extrapolés

Les coûts extrapolés concernent les coûts au-delà de l'horizon temporel des 10 ans. On applique aux années de vie postérieures à la durée du modèle les coûts de suivi du dernier événement survenu. Si aucun événement ne s'est produit pendant les 10 premières années, il n'y a pas de coûts additionnels les années suivantes.

5.3 RAPPEL DES PRINCIPAUX POINTS DE MÉTHODE DU MODÈLE

5.3.1 CRITÈRE D'ÉVALUATION

Le critère d'évaluation est l'efficacité. Le résultat principal du modèle est exprimé pour chaque stratégie en % d'être la stratégie thérapeutique efficace parmi l'ensemble des stratégies étudiées.

Pour chaque stratégie sont présentés le nombre moyen d'année de vie restante et le coût total moyen, avec l'intervalle de confiance autour de la moyenne.

5.3.2 PROFILS DES PATIENTS MODELISES

Le modèle considère des patients en prévention primaire, avec une hypertension essentielle non encore traitée. Sur une cohorte, 13% des individus ont un diabète à l'inclusion. Ils sont sans HVG à l'inclusion.

Le modèle est conçu pour simuler de manière séparée l'évolution de différents individus, définis par leur âge (55 ans ; 65 ans ; 74 ans), leur sexe et leur niveau initial de PAS (150 mmHg ; 160 mmHg ; 180 mmHg). Les individus sont représentatifs des hypertendus non traités de l'échantillon MONA LISA en termes de tabagisme, de taux de cholestérol total et de HDL-c.

Au vu des données épidémiologiques de l'échantillon MONA LISA, l'analyse principale sera réalisée sur le profil le plus fréquent, à savoir un homme de 65 ans avec une PAS de 150 mmHg.

Les autres profils modélisés sont :

- Homme 65 ans, PAS supérieure (160 ; 180)
- Homme 55 ans (PAS 150, 180 mmHg)
- Homme 74 ans (PAS 150, 180 mmHg)
- Homme à haut risque CV (âgé, PAS=180, fumeur, diabète, hypercholestérolémie)
- Femme : 2 profils (bas risque / haut risque)

5.3.3 STRATÉGIES COMPARÉES

Le modèle est conçu pour tenir compte des changements thérapeutiques au cours du temps. Il simule des scénarios ; chaque scénario correspond à une stratégie thérapeutique scindée en 3 temps thérapeutiques (traitement de 1^{ère} ligne ; traitement de 2^{nde} ligne ; traitement de 3^{ème} ligne). Le scénario 0 correspond au placebo (Tableau 23).

Les scénarios 1 à 18 simulent une entrée de traitement par monothérapie, avec une bithérapie en seconde ligne et une trithérapie en troisième ligne. Etant donné le nombre de séquences de 3 lignes de traitement possibles en combinant les différentes classes, une ligne de traitement « trithérapie » a été créée, correspondant à une moyenne des combinaisons disponibles tant au niveau des coûts de traitement que de l'efficacité.

A titre exploratoire, plusieurs scénarios simulant une entrée de traitement en bithérapie seront testés. La 2^{ème} et la 3^{ème} ligne sont alors des trithérapies.

Tableau 23 : Liste des scénarios testés dans le modèle avec une instauration de traitement en monothérapie

	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement de 2 ^{ème} ligne	Traitement de 3 ^{ème} ligne
Scénario 0	Placebo	Placebo	Placebo
Scenario 1	DIU	DIU+IEC	Trithérapie
Scenario 2	DIU	DIU+ARAI	Trithérapie
Scenario 3	DIU	DIU+BB	Trithérapie
Scenario 4	DIU	DIU+ICa	Trithérapie
Scenario 5	BB	BB+DIU	Trithérapie
Scenario 6	BB	BB+IEC	Trithérapie
Scenario 7	BB	BB+ARAI	Trithérapie
Scenario 8	BB	BB+ICa	Trithérapie
Scenario 9	ICa	ICa+IEC	Trithérapie
Scenario 10	ICa	ICa+ARAI	Trithérapie
Scenario 11	ICa	ICa+DIU	Trithérapie
Scenario 12	ICa	ICa+BB	Trithérapie
Scenario 13	IEC	IEC+DIU	Trithérapie
Scenario 14	IEC	IEC+BB	Trithérapie
Scenario 15	IEC	IEC+ICa	Trithérapie
Scenario 16	ARAI	ARAI+DIU	Trithérapie
Scenario 17	ARAI	ARAI+BB	Trithérapie
Scenario 18	ARAI	ARAI+ICa	Trithérapie

La classe des IR n'est pas présentée dans les résultats à ce stade (données d'efficacité équivalentes à celles des IEC, seul le coût de traitement est spécifique).

5.3.4 CALCUL DES ANNÉES DE VIE ET DES COÛTS

5.3.4.1 Coût total de prise en charge

Il comprend le coût de suivi (dépend de la présence d'antécédent CV), et le coût des traitements AHT, et éventuellement le coût des événements qui se produisent pendant le cycle (avec distinction fatal et non fatal).

Pour les patients qui décèdent pendant le cycle, la moitié du coût de suivi et du coût de traitement est comptée (hypothèse d'un décès en milieu de cycle).

5.3.4.2 Coût des AHT

Le coût des traitements varient en fonction du scénario et de la ligne de traitement en cours.

Dans les états de santé 'non traités', 'HTA résistante', 'End stage renal disease', il n'y a pas de coût de traitement AHT.

Le coût par cycle est le coût journalier multiplié par 30,4375 (=365,25/12) pour la première année (cycles d'un mois), et par 365,25 pour les années suivantes (cycles d'un an).

5.3.4.3 Années de vie gagnées

A chaque cycle, les patients qui ne décèdent pas gagnent 1 mois (la première année), ou 1 année de vie (années 2 à 10 dans le modèle), valeurs actualisées au taux de 4% par an.

Pour les patients qui décèdent pendant le cycle, ces valeurs sont divisées par deux (hypothèse d'un décès en milieu de cycle).

A la fin de l'horizon temporel de 10 ans, on ajoute directement la somme actualisée des années de vie restant à vivre, selon le type d'événement survenu pendant le modèle.

5.4 ANALYSE DE SENSIBILITÉ

5.4.1 ANALYSE PROBABILISTE

Afin de pouvoir estimer la précision des résultats obtenus par la modélisation, une analyse probabiliste a été réalisée par échantillonnage aléatoire à partir des distributions de probabilité des principaux paramètres du modèle. Les paramètres testés simultanément dans l'analyse probabiliste sont résumés dans le Tableau 24 : les coûts de suivi post-événement (+/- 25%) ; l'espérance de vie après événement (+/- 10%) ; les réductions de PAS attendues (intervalles de confiance des méta-analyses) ; les risques relatifs d'événement cérébro-cardiovasculaires versus placebo (intervalles de confiance des méta-analyses).

L'efficacité et le coût moyens de chaque stratégie ont été calculés sur 1000 simulations, avec les intervalles de confiances à 95% associés.

Pour chacune des stratégies étudiées, le nombre de fois où elle est efficiente (bénéfice net moyen maximal) est calculé pour une valeur donnée du seuil λ sur 1000 simulations. Cette opération est répétée pour des valeurs du seuil d'efficacité comprises entre 0€ par année de vie gagnée et 100 000 € par année de vie gagnée.

Une courbe d'acceptabilité est ainsi générée pour chaque stratégie de traitement. Cette courbe permet de visualiser pour une valeur donnée de λ la probabilité que la stratégie maximise le bénéfice net. Plus cette probabilité est importante, moins l'incertitude sur le résultat est importante.

Tableau 24 : Paramètres dont les valeurs sont issues de distributions statistiques

Paramètre	Loi de distribution	Source
Réduction de PAS	Loi Normal Moy = 9,1mmHg, Ecart-type=1,4	Moyenne et IC95% Law 2003 (Law 2003)
Risque relatif par événement	Loi Beta Alpha= moy ² x(1-moy)/Ecart-type ² Beta= [moy*(1-moy)/Ecart-type ²] - [moy ² x(1-moy)/Ecart-type ²]	Moyenne et IC95% par classe issues des méta-analyses
- événement coronarien		
- AVC		
- Insuffisance cardiaque		
Coût moyen de suivi après	Loi Gamma Alpha=(moy ²)/(Ecart-type ²) Lambda=(moy)/(Ecart-type ²) avec beta = 1/Lambda	Coût moyen ALD +/-25% Vallier 2006
- événement coronarien		
- AVC		
- Insuffisance cardiaque		
Coût moyen de suivi HTA sans événement	Loi Gamma Alpha=(moy ²)/(Ecart-type ²) Lambda=(moy)/(Ecart-type ²) avec beta = 1/Lambda	Coût moyen +/- 10% Dires d'experts, calcul HAS
Coût moyen de suivi post IRCT	Loi Gamma Alpha=(moy ²)/(Ecart-type ²) Lambda=(moy)/(Ecart-type ²) avec beta = 1/Lambda	Coût moyen +/-25% Blottière, à paraître
Coût moyen d'exploration pour HTA résistante	Loi Gamma Alpha=(moy ²)/(Ecart-type ²) Lambda=(moy)/(Ecart-type ²) avec beta = 1/Lambda	Coût moyen +/- 10% Dires d'experts, calcul HAS
facteur multiplicatif des années de vie restant à vivre (>10 ans)	Loi Triangulaire Min=, Max=	Likeliest = 1 +/- 25%
Coût total extrapolé > 10 ans si	Loi Gamma Alpha=(moy ²)/(Ecart-type ²) Lambda=(moy)/(Ecart-type ²) avec beta = 1/Lambda	Coût moyen ALD +/-10% Vallier 2006 (Vallier 2006)
- événement coronarien		
- AVC		
- Insuffisance cardiaque		
Coût total extrapolé > 10 ans, sans événement	Loi Gamma Alpha=(moy ²)/(Ecart-type ²) Lambda=(moy)/(Ecart-type ²) avec beta = 1/Lambda	Coût moyen +/-10% Dires d'experts, calcul HAS
Coût total extrapolé > 10 ans, avec diabète/maladie rénale	Loi Gamma Alpha=(moy ²)/(Ecart-type ²) Lambda=(moy)/(Ecart-type ²) avec beta = 1/Lambda	Coût moyen ALD +/-10% Blottière 2010 (Blottière 2010) ⁸

⁸ Blottière P.O., Tuppin P., Weill A., Ricordeau P., Allemand H. Coût de la prise en charge de l'IRCT en France en 2007 et impact potentiel d'une augmentation du recours à la dialyse péritonéale et à la greffe. Néphrologie & Thérapeutique. Sous presse. Disponible en ligne depuis le vendredi 28 mai 2010

5.4.2 ANALYSES DE SENSIBILITÉ EN SCÉNARIO

Plusieurs analyses de sensibilité en scénario sur le cas de base (homme, 65 ans, 150 mmHg) sont proposées afin de tester la robustesse des conclusions en termes d'efficacité lorsque l'on modifie certains paramètres ou hypothèses du modèle.

- Les prix journaliers de traitement d'une classe : le cas de base est réalisé sur la base des prix pondérés par la fréquence de prescription des différents médicaments d'une classe observée en 2012. Un scénario testera l'impact sur l'efficacité de l'hypothèse d'un prix commun à tous les médicaments d'une même classe, qui serait le prix journalier minimum. Cette analyse permet de tester l'impact d'une réduction de l'écart des prix entre la classe la plus chère et la classe la moins chère.
- Le diabète : le diabète est introduit dans le modèle afin de prendre en compte différents effets (augmentation du risque cardiovasculaire, coût de prise en charge, incidence différente selon la classe prescrite). Un scénario testera l'impact sur l'efficacité du poids du diabète en modifiant l'hypothèse d'incidence du diabète (0,29% au lieu de 2,9% dans le cas de base).
- Les deux propositions innovantes du modèle par rapport aux modèles existants : le modèle HAS tient compte de l'ensemble de la stratégie thérapeutique en prévoyant une 1^{ère}, 2^{nde} et 3^{ème} ligne et tient compte de la persistance au traitement. Un scénario testera l'impact de ces deux hypothèses en les neutralisant.
- Le profil de risque : le modèle repose sur un profil de risque faible à modéré sur la base des caractéristiques épidémiologiques observées dans l'étude Mona Lisa dans un échantillon d'individus hypertendus non traités. Un scénario teste l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques sur un profil à haut risque cardiovasculaire (homme ou femme, 74 ans, PAS=180 mmHg, fumeur, diabétique, cholestérol total=250mg/100ml, LDLc=45mg/100ml).

6. Résultats

6.1 RÉSULTATS DESCRIPTIFS

Les résultats sont d'abord examinés d'un point de vue qualitatif, si possible comparés à des données externes, afin de détecter d'éventuelles incohérences et d'avoir un aperçu des résultats à des horizons temporels intermédiaires.

Le Tableau 25 présente les résultats avec chaque classe d'AHT administrée comme traitement de 1^{ère} ligne (monothérapie), puis en 2^{nde} ligne en combinaison avec une autre classe (la moyenne sur les différentes combinaisons possibles est présentée ici), à 1 an, 5 ans et 10 ans, concernant les critères suivants.

- Proportion de patients toujours en 1^{ère} ligne, exprimée en % de la cohorte initiale (c'est-à-dire pour 1 patient moyen).
- Proportion de patients non traités à 1 an (aucun traitement AHT), parmi les patients toujours en prévention primaire (PP).
- Proportion de patients présentant un diabète ou une maladie rénale, parmi les patients en PP, (car le modèle ne permet pas de retenir la présence de diabète/maladie rénale après survenue d'un événement CV).
- Proportion de patients décédés (toutes causes).

En comparaison avec les données EGB de persistance à un traitement AHT à 1 an, on note des proportions de patients « non traités » relativement du même ordre de grandeur dans le modèle pour les ARAII (EGB 27%, modèle 19%), DIU (36%, 26%) et BB (43%, 31%). Le classement par ordre croissant de persistance à 1 an est par ailleurs respecté (BB < DIU < ARAII).

(Cette donnée de persistance issue de l'EGB est directement utilisée dans le modèle donc ce résultat n'est pas à proprement parlé une validation externe, mais plutôt une conséquence du choix des données sources).

Concernant la proportion de patients toujours en 1^{ère} ligne à 1 an, les BB semblent moins bien classés que les DIU (20% vs 24%) contrairement aux données EGB (12% vs. 8% respectivement). Ce résultat est également une conséquence de la construction du modèle : les différences entre pourcentages de patients en 1^{ère} ligne dépendent uniquement des différentiels de persistances et de risques d'événements CV, car la probabilité d'être contrôlé (PAS ≤ 141 mmHg) est identique avec chaque classe AHT du modèle. Il est donc logique que les BB restent 'inférieurs' aux DIU sur ce critère.

Les pourcentages de patients ayant développé un diabète ou une maladie rénale/ESRF sont également en accord avec les données cliniques utilisées dans le modèle : 34,8% sous placebo, 39,1% sous DIU (risque augmenté vs PBO) et 31,7% sous ARAII (risque réduit vs PBO) à 10 ans et parmi les patients toujours en PP.

Les taux de décès toutes causes à 1 an, 5 ans et 10 ans sont cohérents avec les taux de mortalités français pour les hommes de 65 à 75 ans (environ 2% de décès par an).

NB : il n'y avait pas de patients dans l'état de santé « Résistant » du modèle, étant donné la réduction moyenne de PAS obtenue avec une trithérapie (3^{ème} ligne de traitement dans le cas de base), largement supérieure à la réduction nécessaire pour être contrôlé.

Tableau 25: Répartition de la cohorte par état de santé du modèle (hors événement CV) à 1 an, 5 ans et 10 ans – profil 'Homme-65ans-150mmHg'

1^{ère} ligne	Horizon	Reste en 1^{ère} ligne (% cohorte)	Arrêt traitement (parmi PP)	Diab/renal (parmi PP)	Décès toute cause
PBO	1 an	NA	NA	15,5%	1,7%
	5 ans	NA	NA	24,8%	10,2%
	10 ans	NA	NA	34,8%	23,5%
DIU	1 an	24,3%	26,3%	16,0%	1,6%
	5 ans	16,7%	5,0%	27,1%	9,4%
	10 ans	11,3%	1,7%	39,1%	21,7%
EGB :	1 an	7-9%	34-37%		
BB	1 an	20,4%	30,5%	15,8%	1,7%
	5 ans	14,5%	5,6%	26,2%	9,6%
	10 ans	9,8%	1,9%	37,4%	22,1%
EGB :	1 an	10-15%	35-49%		
ICA	1 an	23,0%	26,6%	15,4%	1,6%
	5 ans	16,4%	4,3%	24,7%	9,4%
	10 ans	11,3%	1,6%	34,8%	21,7%
EGB :	1 an	11-14%	33-45%		
IEC	1 an	29,4%	20,1%	15,4%	1,6%
	5 ans	20,4%	3,6%	24,4%	9,4%
	10 ans	14,2%	1,4%	34,4%	21,8%
EGB :	1 an	12-23%	22-29%		
ARAII	1 an	29,5%	19,1%	15,1%	1,6%
	5 ans	21,8%	3,1%	23,0%	9,5%
	10 ans	15,5%	1,3%	31,7%	21,8%
EGB :	1 an	21-27%	21-27%		

PP : prévention primaire (avant événement CV)

Chiffres EGB reste en 1^{ère} ligne : sans-avec facteur de risque

Chiffres EGB arrêt de traitement : avec-sans facteur de risque

6.2 ANALYSE DE L'EFFICIENCE, CAS DE BASE (PROFIL HOMME, 65 ANS, 150 MMHG)

Pour mémoire, le cas de base suppose un profil cardiovasculaire faible à modéré (Tableau 26).

Tableau 26: Risques à 10 ans en prévention primaire, analyse 'cas de base

Risques à 10 ans (PP)	Sans diabète	Avec diabète
Maladie Coronarienne	10,61%	14,2%
Accident Vasculaire Cérébral	7,77%	10,7%
Insuffisance Cardiaque	4,82%	6,0%

PP : prévention primaire

L'analyse réalisée sur 1000 simulations permet de mettre en évidence pour toutes les stratégies testées une efficacité moyenne significativement supérieure par rapport au bras placebo (Tableau 27). La différence moyenne maximale attendue avec le placebo est obtenue par la stratégie ICa/ICa+IEC ($\Delta E=0,364$ [0,362 ; 0,366]) soit un peu plus de 4 mois et une semaine d'espérance de vie. La différence moyenne minimale est obtenue par la stratégie BB/BB+IEC ($\Delta E=0,23$ [0,228 ; 0,233]) soit un peu plus de 2 mois et 3 semaines.

Sur 10 ans, le bras placebo est associé à 131 événements cérébro et cardiovasculaires (ECCV) et 54 décès cérébro et cardiovasculaires pour une cohorte de 1000 individus. La stratégie la plus efficace (ICa/ICa+IEC ou IEC/IEC+ICa) permet d'éviter 44 ECCV et 22 décès CCV (Tableau 27).

Seule une stratégie thérapeutique (BB/BB+ARAI) présente un coût total vie entière supérieur au placebo, ce qui signifie que pour toutes les autres stratégies le coût des traitements antihypertenseurs est compensé par une réduction des coûts associés aux événements cérébrovasculaires, cardiovasculaires ou rénaux (Tableau 27). La différence de coût entre la stratégie la moins coûteuse (IEC/IEC+DIU) et la stratégie la plus coûteuse (BB/BB+ARAI) est de 868€os vie entière.

Tableau 27: Résultats descriptifs par stratégie thérapeutique - Coût total, années de vie, nombre d'ECCV, nombre de décès CCV (Analyse 'cas de base' - Profil Hommes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg)

Stratégie thérapeutique	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]	Nbre moyen d'ECCV*	Nbre moyen de décès CCV*
IEC - IEC+DIU	8 725 [8 281 ; 9 214]	12,338 [12,004 ; 12,682]	98,79	34,54
DIU - DIU+IEC	8 762 [8 292 ; 9 269]	12,341 [11,998 ; 12,686]	101,04	34,21
DIU - DIU+BB	8 835 [8 271 ; 9 425]	12,308 [11,983 ; 12,670]	106,20	36,02
BB - BB+DIU	8 960 [8 387 ; 9 562]	12,284 [11,962 ; 12,641]	107,22	37,49
DIU - DIU+ICa	9 044 [8 568 ; 9 557]	12,349 [12,007 ; 12,687]	102,59	33,42
ICa - ICa+DIU	9 078 [8 624 ; 9 568]	12,345 [12,018 ; 12,696]	101,50	33,60
DIU - DIU+ARAI	9 093 [8 287 ; 9 791]	12,344 [12,006 ; 12,708]	103,03	33,79
ARAI - ARAI+DIU	9 117 [8 259 ; 9 811]	12,344 [11,995 ; 12,709]	101,07	33,91
IEC - IEC+ICa	9 181 [8 768 ; 9 617]	12,380 [12,034 ; 12,729]	86,89	32,16
IEC - IEC+BB	9 216 [8 693 ; 9 762]	12,272 [11,950 ; 12,625]	101,20	38,80
ICa - ICa+IEC	9 255 [8 839 ; 9 721]	12,384 [12,056 ; 12,739]	87,20	31,78
BB - BB+IEC	9 387 [8 811 ; 9 942]	12,250 [11,919 ; 12,591]	104,43	40,00
ARAI - ARAI+ICa	9 388 [8 558 ; 10 090]	12,331 [11,985 ; 12,702]	98,80	34,71
ICa - ICa+BB	9 419 [8 909 ; 9 981]	12,281 [11,949 ; 12,616]	104,26	37,63
ICa - ICa+ARAI	9 422 [8 678 ; 10 090]	12,324 [11,970 ; 12,669]	102,98	35,00
ARAI - ARAI+BB	9 461 [8 583 ; 10 193]	12,283 [11,929 ; 12,646]	102,93	37,80
BB - BB+ICa	9 507 [8 978 ; 10 060]	12,262 [11,931 ; 12,597]	105,90	38,84
PBO	9 560 [9 024 ; 10 087]	12,020 [11,721 ; 12,331]	131,36	53,72
BB - BB+ARAI	9 593 [8 652 ; 10 361]	12,254 [11,921 ; 12,626]	106,29	39,50

* Le nombre d'événements cérébro et cardiovasculaire (ECCV) et le nombre de décès CCV sont calculés sur une cohorte de 1000 individus et sur une période de 10 années (durée de simulation du modèle).

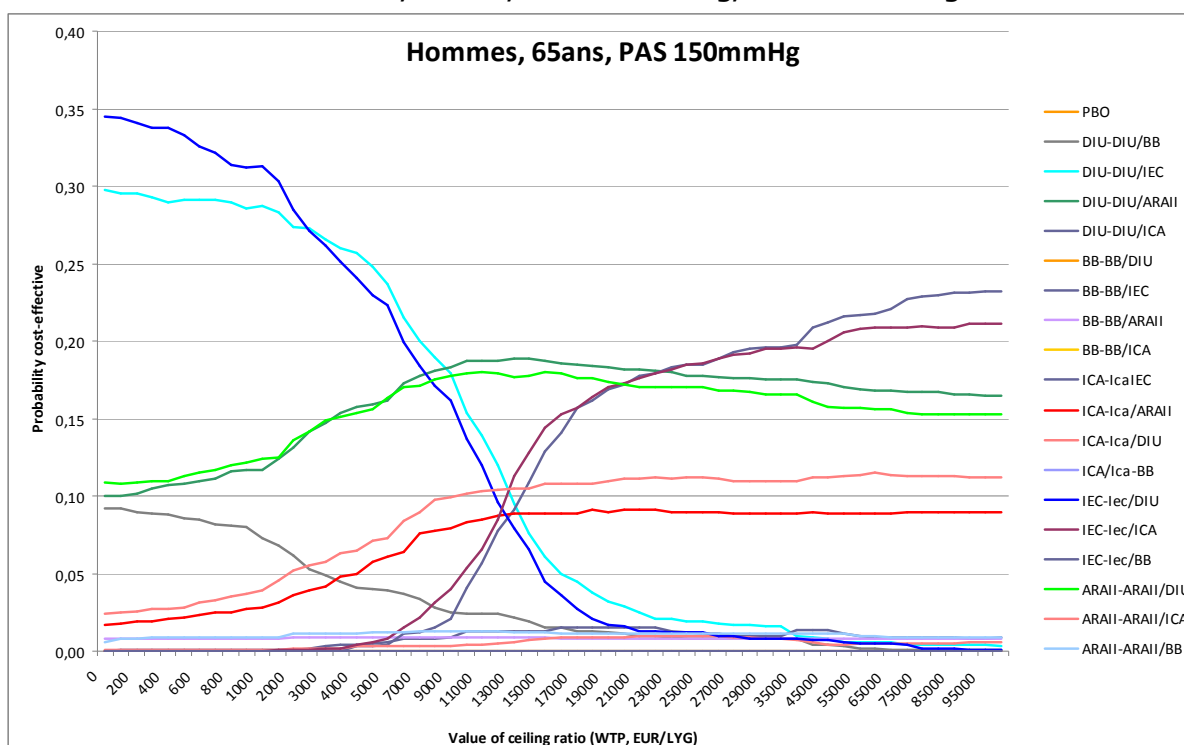
Sélectionner la stratégie à laquelle est associé le bénéfice net moyen maximal permet de maximiser le gain santé sous contrainte budgétaire. Les 2 stratégies associant un IEC et un DIUth maximisent le bénéfice net moyen pour $\lambda \leq 10\,000$ €/AVG (Tableau 28). À partir de ce seuil de 10 000 €/AVG, les 2 stratégies associant un IEC et un ICa maximisent le bénéfice net moyen.

Tableau 28 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	114 658 €	238 041 €	608 191 €	1 225 369 €
DIUth – DIUth + IEC	114 651 €	238 064 €	608 574 €	1 225 107 €
IEC – IEC+ICa	114 623 €	238 427 €	609 839 €	1 228 858 €
ICa – ICa+IEC	114 582 €	238 419 €	609 930 €	1 229 116 €

Une fois les stratégies maximisant le bénéfice net moyen identifiées, la présentation des courbes d'acceptabilité associées à chaque stratégie permet de caractériser l'incertitude en estimant le nombre de fois sur les 1000 simulations où chaque stratégie maximise effectivement le bénéfice net (Figure 10).

Figure 10 : Courbes d'acceptabilité des stratégies thérapeutiques antihypertensives. Analyse 'cas de base' - Profil Hommes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg



On observe sur ce graphique deux éléments qui méritent explication.

Premièrement, il existe une zone, définie pour $10\,000 \leq \lambda \leq 22\,000$ €/AVG, où les stratégies maximisant le bénéfice net en espérance (IEC/ICa) ne sont pas celles qui maximisent le bénéfice net en probabilité (DIUth/ARAI). Cela signifie que dans cette zone, les stratégies qui maximisent la somme totale de bénéfice attendu du traitement (indépendamment de qui reçoit ce bénéfice) ne sont pas les mêmes que celles qui maximisent le nombre de personnes qui bénéficient du traitement. Ceci pose donc la question du critère sur lequel se fonde la décision. Les conclusions sont données sur le critère de maximisation du bénéfice total.

Deuxièmement, on observe que les stratégies efficientes (maximisant le bénéfice net espéré) maximisent le bénéfice net pour une proportion assez faible des simulations, ce qui met en évidence l'existence d'une incertitude sur l'identification de la stratégie efficiente. Cette incertitude s'explique par : d'une part, le nombre important de stratégies étudiées ; d'autre part, la faible différence de coût total et d'efficacité observée entre les différentes stratégies. Il est donc nécessaire d'estimer l'impact de cette incertitude en estimant la valeur perdue en raison d'une « mauvaise » décision. Lorsque l'on calcule le bénéfice net moyen perdu en raison du choix de la stratégie maximisant le bénéfice net espéré à la place de la stratégie maximisant effectivement le bénéfice net pour chaque simulation, les montants sont extrêmement faibles comparativement à la valeur du bénéfice net moyen (Tableau 29).

En conclusion, s'il existe une incertitude sur le choix de la stratégie efficiente, cette incertitude est négligeable quant à son impact en termes de bénéfice net.

Tableau 29 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen dans le cas de base (hommes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
Bénéfice net espéré	114 658 €	238 427 €	609 930 €	1 229 116 €
Bénéfice net perdu en moyenne	765 €	1 164 €	2 325 €	4 269 €

Pour chacune des six stratégies maximisant le bénéfice net en espérance ou en probabilité, le modèle a permis d'estimer les conséquences en termes d'ECCV évités et de décès CCV évités sur les 10 années modélisées (Tableau 30).

Tableau 30 : Nombres d'événements et de décès cérébro et cardiovasculaires évités sur 10 ans pour 1000 simulations

	ECCV évités	Décès CCV évités
IEC – IEC + DIUth	32	19
DIUth – DIUth + IEC	30	19,5
DIUth – DIUth + ARAII	28	20
ARAI – ARAII + DIUth	30	20
IEC – IEC + ICa	44,5	22
ICa – ICa + IEC	44	22

6.3 ANALYSE DE L'EFFICIENCE, AUTRES PROFILS DÉFINIS EN FAISANT VARIER LE SEXE, L'ÂGE ET LA PAS

6.3.1 Femmes, 65 ans, 150mmHg (seuil PAS 141mmHg)

On rappelle que le risque CV à 10 ans est faible dans cette population (Tableau 31).

Tableau 31: Niveau de risque à 10 ans (Femmes, 65 ans, PAS=150mmHg)

Risques à 10 ans	Sans diabète	Avec diabète
Maladie Coronarienne	4,3%	9,2%
Accident Vasculaire Cérébral	3,1%	5,3%
Insuffisance Cardiaque	1,6%	6,2%

PP : prévention primaire

Le faible risque cérébro et cardiovasculaire sur cette population explique que le nombre d'événements cérébro et cardiovasculaires évités par le traitement antihypertenseur est moins important que chez les hommes. On observe alors que la stratégie « placebo » est moins coûteuse que les stratégies d'instauration d'un traitement et que le gain maximal d'espérance de vie associé au traitement est faible (de l'ordre de 2,8 mois, Tableau 32).

Tableau 32: Coût total et années de vie par stratégie thérapeutique, analyse 'cas de base' - Profil Femmes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg

Stratégies thérapeutiques	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]
PBO	7 092 [6 770 ; 7 433]	14,405 [13,939 ; 14,873]
IEC – IEC+DIUth	7 214 [6 925 ; 7 545]	14,603 [14,119 ; 15,094]
DIUth – DIUth+IEC	7 291 [6 983 ; 7 636]	14,601 [14,114 ; 15,087]
DIUth – DIUth+BB	7 333 [7 000 ; 7 690]	14,573 [14,101 ; 15,075]
BB – BB+DIUth	7 373 [7 043 ; 7 734]	14,560 [14,088 ; 15,060]
IEC – IEC+BB	7 533 [7 212 ; 7 865]	14,565 [14,087 ; 15,064]
ARAI – ARAI+DIUth	7 578 [7 092 ; 7 975]	14,608 [14,134 ; 15,113]
ICa – ICa+DIUth	7 597 [7 310 ; 7 923]	14,601 [14,123 ; 15,096]
DIUth – DIUth+ARAI	7 601 [7 158 ; 8 034]	14,603 [14,124 ; 15,106]
DIUth – DIUth+ICa	7 609 [7 299 ; 7 960]	14,601 [14,116 ; 15,084]
BB – BB+IEC	7 659 [7 309 ; 8 027]	14,549 [14,064 ; 15,032]
IEC – IEC+ICa	7 747 [7 472 ; 8 039]	14,632 [14,142 ; 15,128]
ICa – ICa+BB	7 750 [7 429 ; 8 093]	14,563 [14,083 ; 15,047]
ARAI – ARAI+BB	7 752 [7 252 ; 8 188]	14,572 [14,083 ; 15,073]
ARAI – ARAI+ICa	7 762 [7 332 ; 8 131]	14,603 [14,116 ; 15,103]
ICa – ICa+ARAI	7 788 [7 361 ; 8 187]	14,597 [14,112 ; 15,082]
BB – BB+ICa	7 804 [7 471 ; 8 155]	14,551 [14,072 ; 15,035]
ICa – ICa+IEC	7 825 [7 563 ; 8 124]	14,633 [14,158 ; 15,135]
BB – BB+ARAI	7 835 [7 329 ; 8 287]	14,552 [14,070 ; 15,044]

Les 2 stratégies associant un IEC et un DIUth maximisent le bénéfice net moyen pour $700 \leq \lambda < 19\,000$ €/AVG (Tableau 33). À partir de ce seuil de 19 000 €/AVG, les 2 stratégies associant un IEC et un ICa maximisent le bénéfice net moyen.

Tableau 33 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

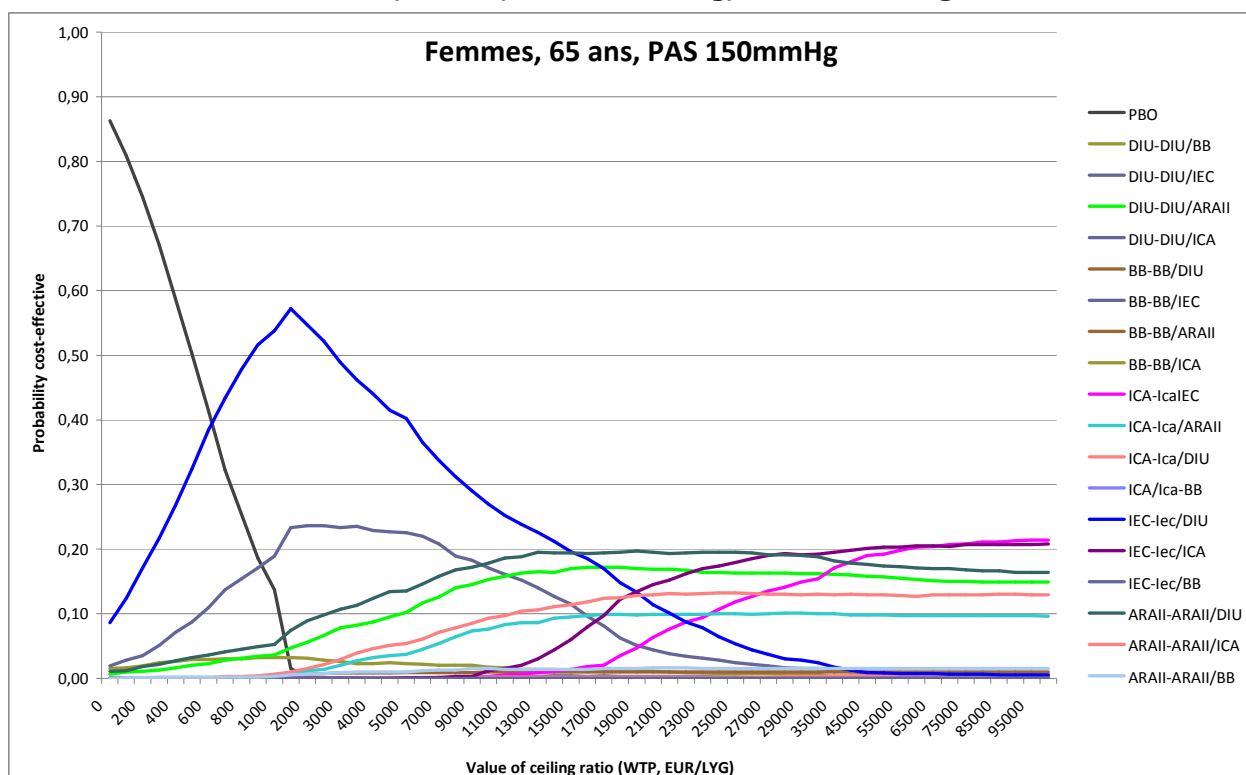
	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	138 818 €	284 850 €	722 946 €	1 453 105 €
DIUth – DIUth + IEC	138 719 €	284 729 €	722 760 €	1 452 810 €
IEC – IEC+ICa	138 577 €	284 902 €	723 875 €	1 455 497 €
ICa – ICa+IEC	138 507 €	284 838 €	723 833 €	1 455 490 €

Lecture : pour un $\lambda = 10\,000$ €/AVG, la différence maximale moyenne sur 1000 simulations entre le bénéfice du traitement (exprimé en équivalent monétaire) et le coût de prise en charge est égale à 138 818 €. Elle correspond à la stratégie IEC – IEC+DIUth.

Les stratégies de traitement actif⁹ maximisant le bénéfice net sont les mêmes que pour les hommes, mais les valeurs du λ pour lesquelles elles sont collectivement acceptables sont plus élevées. Ainsi, les stratégies associant un IEC à un DIUth maximisent le bénéfice net espéré jusqu'au seuil de 10 000 €/AVG pour les hommes et 19 000 €/AVG pour les femmes.

⁹ La stratégie placebo est efficiente si on considère un seuil très bas du λ . Accepter l'absence de traitement actif de l'hypertension signifierait que la valeur de 700 € par année de vie supplémentaire est un coût trop élevé à supporter pour la collectivité.

Figure 11 : Courbes d'acceptabilité des stratégies thérapeutiques antihypertensives. Analyse 'cas de base' - Profil Femmes, 65 ans, PAS 150 mmHg, seuil 141mmHg



Le bénéfice net perdu en moyenne par le choix de la stratégie maximisant le bénéfice net espéré est inférieur à celui du profil masculin (Tableau 34).

Tableau 34 : Résultats – Bénéfice net moyen perdu avec les stratégies maximisant le bénéfice net moyen (femmes, 65 ans, PAS=150 mmHg)

	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
Bénéfice net espéré	138 818 €	284 902 €	723 875 €	1 455 497 €
Bénéfice net perdu en moyenne	339 €	744 €	1 470 €	2 723 €

6.3.2 Hommes, 65 ans, PAS de 160mmHg (seuil PAS 142mmHg) et 180mmHg (seuil PAS 153mmHg)

Deux profils de PAS initiale ont été testés chez un homme de 65 ans : 160mmHg et 180mmHg. L'augmentation de la pression artérielle par rapport au cas de base (150mmHg) se traduit par une augmentation du risque d'événements cérébro et cardiovasculaires (Tableau 35 et Tableau 36).

Tableau 35 : Niveau de risque à 10 ans (hommes, 65 ans, PAS=160 mmHg)

Risques à 10 ans	Sans diabète	Avec diabète
Maladie Coronarienne	11,74%	15,6%
Accident Vasculaire Cérébral	8,88%	12,2%
Insuffisance Cardiaque	5,21%	6,5%

Tableau 36 : Niveau de risque à 10 ans (hommes, 65 ans, PAS=180 mmHg)

Risques à 10 ans	Sans diabète	Avec diabète
Maladie Coronarienne	14,00%	18,2%
Accident Vasculaire Cérébral	11,58%	15,9%
Insuffisance Cardiaque	6,08%	7,5%

L'augmentation de la pression artérielle initiale est un facteur d'augmentation des coûts totaux de prise en charge et de réduction de l'espérance de vie (Tableau 37 et Tableau 38). Le gain d'espérance de vie entre le placebo et le traitement le plus efficace augmente. Il passe d'un gain de 4 mois et une semaine pour une PAS de 150mmHg, à un gain de 5,2 mois et 6,2 mois pour une PAS respectivement de 160mmHg et 180mmHg.

La stratégie « placebo » est à la fois la stratégie la plus chère et la moins efficace (Tableau 37 et Tableau 38).

Tableau 37: Coût total et années de vie par stratégie thérapeutique, - Profil Hommes, 65 ans, PAS 160 mmHg, seuil 142mmHg

Stratégies thérapeutiques	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]
IEC - IEC+DIU	9 340 [8 805 ; 9 911]	14,405 [13,939 ; 14,873]
DIU - DIU+IEC	9 377 [8 775 ; 9 957]	14,603 [14,119 ; 15,094]
DIU - DIU+BB	9 452 [8 845 ; 10 094]	14,601 [14,114 ; 15,087]
BB - BB+DIU	9 465 [8 859 ; 10 102]	12,325 [11,996 ; 12,667]
ICa - ICa+DIU	9 600 [9 052 ; 10 169]	12,314 [11,973 ; 12,665]
DIU - DIU+ICa	9 621 [9 045 ; 10 184]	12,288 [11,964 ; 12,636]
DIU - DIU+ARAI	9 639 [8 785 ; 10 387]	12,282 [11,960 ; 12,631]
ARAI - ARAI+DIU	9 644 [8 775 ; 10 391]	12,326 [12,000 ; 12,671]
ICa - ICa+IEC	9 726 [9 218 ; 10 262]	12,321 [11,980 ; 12,676]
IEC - IEC+ICa	9 741 [9 206 ; 10 269]	12,319 [11,984 ; 12,669]
IEC - IEC+BB	9 810 [9 205 ; 10 424]	12,325 [11,965 ; 12,697]
BB - BB+IEC	9 837 [9 223 ; 10 470]	12,360 [12,029 ; 12,704]
ARAI - ARAI+ICa	9 878 [9 052 ; 10 622]	12,362 [12,016 ; 12,719]
ICa - ICa+ARAI	9 908 [9 106 ; 10 613]	12,260 [11,932 ; 12,614]
ICa - ICa+BB	9 929 [9 332 ; 10 583]	12,247 [11,906 ; 12,597]
BB - BB+ICa	9 935 [9 339 ; 10 590]	12,315 [11,965 ; 12,686]
ARAI - ARAI+BB	9 986 [9 077 ; 10 808]	12,303 [11,953 ; 12,653]
BB - BB+ARAI	9 991 [9 053 ; 10 763]	12,265 [11,930 ; 12,609]
PBO	10 105 [9 531 ; 10 686]	12,259 [11,925 ; 12,601]

Tableau 38: Coût total et années de vie par stratégie thérapeutique, - Profil Hommes, 65 ans, PAS 180 mmHg, seuil 153mmHg

Stratégies thérapeutiques	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]
IEC – IEC+DIU	10 207 [9 387 ; 11 031]	12,192 [11,852 ; 12,536]
DIU – DIU+BB	10 254 [9 429 ; 11 085]	12,178 [11,844 ; 12,521]
DIU – DIU+IEC	10 262 [9 395 ; 11 071]	12,179 [11,825 ; 12,541]
BB – BB+DIU	10 274 [9 449 ; 11 097]	12,172 [11,839 ; 12,514]
ICa – ICa+DIU	10 275 [9 457 ; 11 093]	12,188 [11,849 ; 12,531]
DIU – DIU+ARAI	10 283 [9 468 ; 11 117]	12,185 [11,849 ; 12,528]
ICa – ICa+IEC	10 293 [9 481 ; 11 097]	12,195 [11,856 ; 12,539]
ARAI – ARAI+DIU	10 295 [9 388 ; 11 124]	12,189 [11,836 ; 12,558]
DIU – DIU+ICa	10 311 [9 451 ; 11 117]	12,181 [11,828 ; 12,543]
IEC – IEC+ICa	10 311 [9 442 ; 11 116]	12,196 [11,841 ; 12,563]
ARAI – ARAI+ICa	10 312 [9 464 ; 11 138]	12,192 [11,848 ; 12,538]
IEC – IEC+BB	10 313 [9 480 ; 11 152]	12,177 [11,837 ; 12,522]
ICa – ICa+ARAI	10 373 [9 485 ; 11 172]	12,177 [11,827 ; 12,546]
ARAI – ARAI+BB	10 376 [9 477 ; 11 231]	12,175 [11,823 ; 12,542]
ICa+ICa – BB	10 385 [9 512 ; 11 195]	12,168 [11,823 ; 12,534]
BB – BB+IEC	10 386 [9 521 ; 11 201]	12,158 [11,807 ; 12,523]
BB – BB+ARAI	10 386 [9 555 ; 11 217]	12,164 [11,826 ; 12,510]
BB – BB+ICa	10 404 [9 538 ; 11 210]	12,161 [11,817 ; 12,525]
PBO	11 280 [10 621 ; 11 957]	11,707 [11,433 ; 11,992]

En termes d'efficacité, plusieurs conséquences de l'augmentation de la PAS initiale peuvent être observées de l'analyse des bénéfices nets moyens (Tableau 39 et Tableau 40) et des courbes d'acceptabilité (Figure 12 et Figure 13). Premièrement, lorsque la PAS augmente, les stratégies instaurant le traitement par un DIUth ne permettent pas de maximiser le bénéfice net que ce soit en espérance ou en probabilité. Les DIUth deviennent un traitement de seconde ligne en bithérapie avec un IEC dès une PAS de 160mmHg. Deuxièmement, l'instauration du traitement avec un IEC (en association avec un DIUth ou un ICa selon le seuil lambda choisi) permet de maximiser le bénéfice net en espérance comme en probabilité. Troisièmement, les ARAI ne permettent plus de maximiser le bénéfice net en probabilité, que ce soit en première ou en seconde ligne.

Tableau 39 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (hommes, 65 ans, PAS=160 mmHg)

PAS=160 mmHg	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	113 908 €	237 155 €	606 899 €	1 223 139 €
DIUth – DIUth + IEC	113 760 €	236 897 €	606 308 €	1 221 993 €
IEC – IEC+ICa	113 880 €	237 501 €	608 365 €	1 226 471 €
ICa – ICa+IEC	113 873 €	237 471 €	608 267 €	1 226 260 €

Tableau 40 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen (hommes, 65 ans, PAS=180 mmHg)

PAS=180 mmHg	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	111 716 €	233 639 €	599 407 €	1 209 020 €
DIUth – DIUth + IEC	111 527 €	233 316 €	598 685 €	1 207 632 €
IEC – IEC+ICa	111 644 €	233 599 €	723 875 €	1 209 239 €
ICa – ICa+IEC	111 660 €	233 613 €	723 833 €	1 209 237 €

Figure 12 : courbes d'acceptabilité en cas de PAS initiale plus forte (hommes, 65 ans, PAS=160 mmHg)

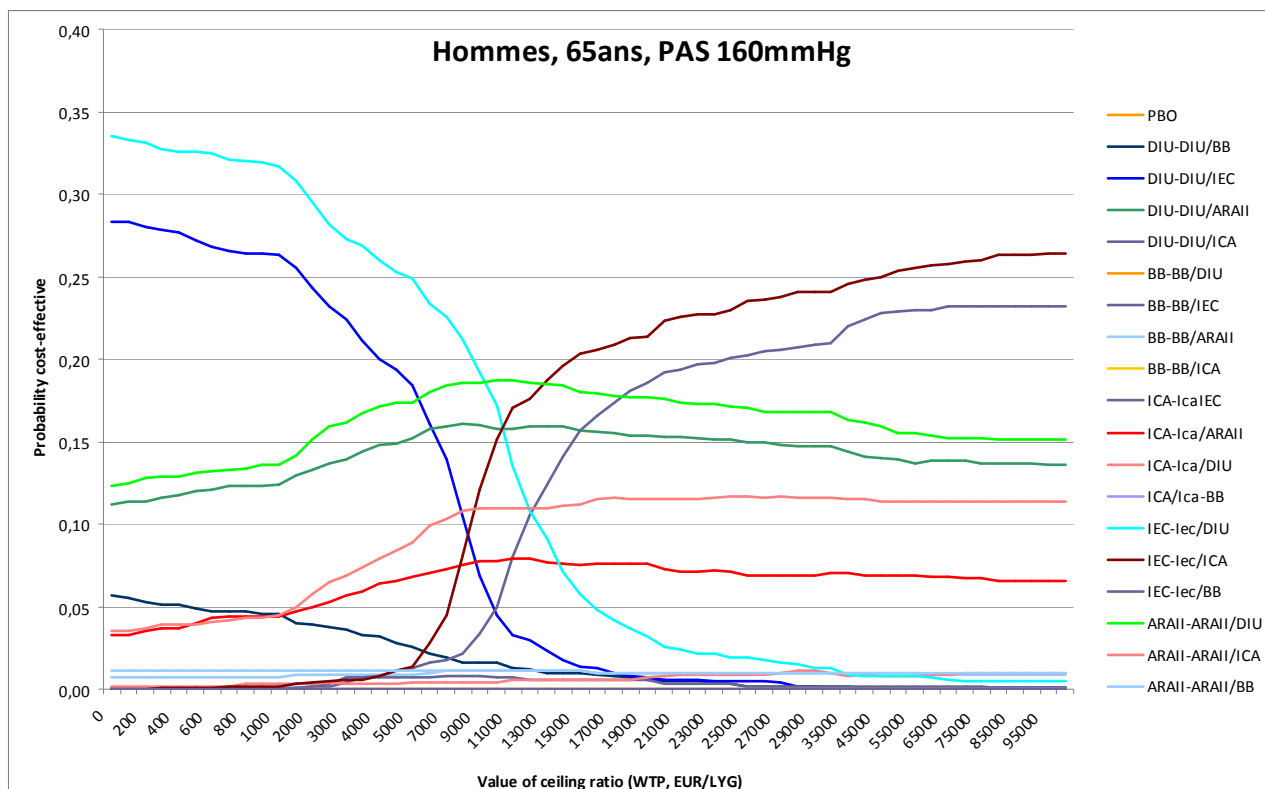
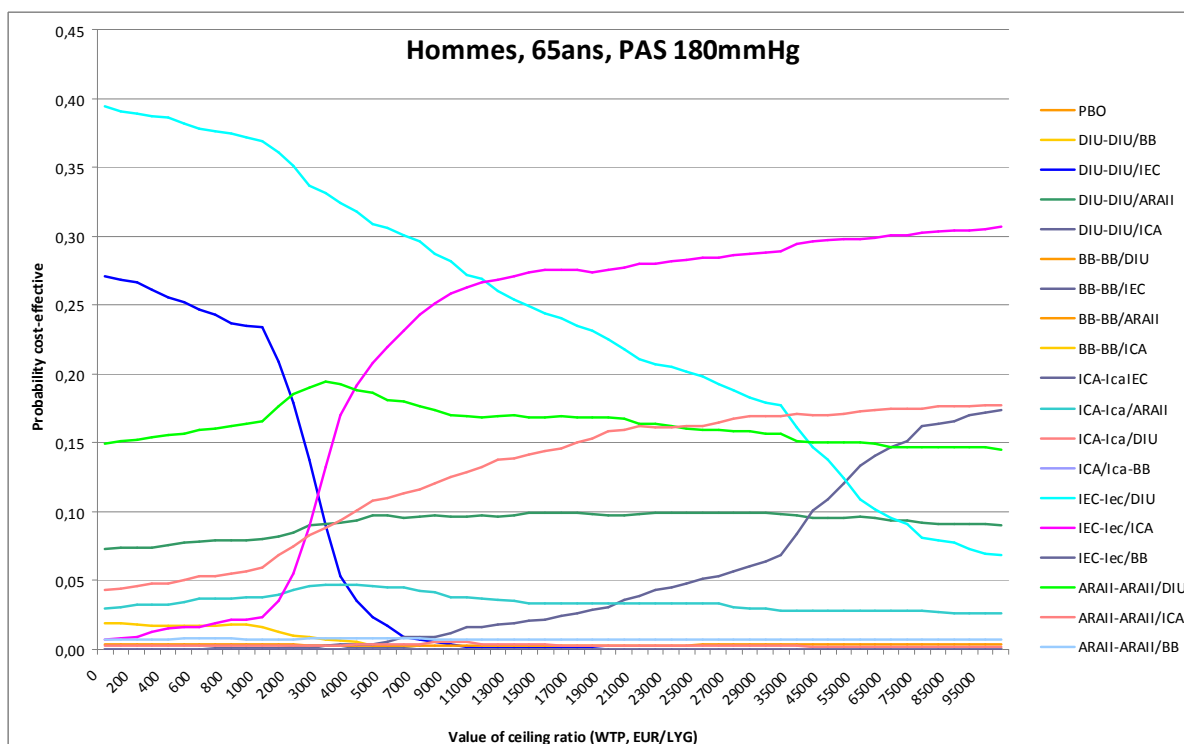


Figure 13 : courbes d'acceptabilité en cas de forte PAS initiale (hommes, 65 ans, PAS=180 mmHg)



6.3.3 Hommes, 55 ans et 74 ans, 150mmHg (seuil PAS 141mmHg)

Deux autres profils d'âge ont été testés avec une pression artérielle initiale similaire de 150 mmHg : homme de 55 ans et homme de 74 ans. Compte tenu des limites des équations de risque utilisées dans le modèle, les résultats n'ont pas pu être dupliqués chez le patient très âgé (plus de 80 ans).

Les différences de caractéristiques par classe d'âge en termes de taux de cholestérol, de proportion de fumeurs et de diabète, ont été prises en compte.

Le vieillissement à niveau de PAS identique se traduit par une augmentation du risque d'événements cérébro-cardiovasculaires (Tableau 41 et Tableau 42: Niveau de risque à 10 ans (Hommes, 74 ans, 150mmHg)).

Tableau 41: Niveau de risque à 10 ans (Hommes, 55 ans, 150mmHg)

Risques à 10 ans	Sans diabète	Avec diabète
Maladie Coronarienne	7,26%	10,1%
Accident Vasculaire Cérébral	4,91%	6,8%
Insuffisance Cardiaque	3,23%	4,0%

Tableau 42: Niveau de risque à 10 ans (Hommes, 74 ans, 150mmHg)

Risques à 10 ans	Sans diabète	Avec diabète
Maladie Coronarienne	14,58%	18,9%
Accident Vasculaire Cérébral	11,96%	16,4%
Insuffisance Cardiaque	6,88%	8,5%

Entre 55 ans et 65 ans, les stratégies maximisant en probabilité le bénéfice net ainsi que les valeurs seuils de lambda pour le choix de la stratégie à privilégier ne sont pas modifiées (Tableau 43). Sur l'âge de 74 ans, on retrouve l'effet bénéfique des DIUth identifié dans l'analyse du critère d'efficacité puisque le bénéfice net moyen de la stratégie DIUth – DIUth+IEC est toujours supérieur au bénéfice net de la stratégie IEC – IEC+DIUth (Tableau 44) ; et qu'elle maximise le bénéfice net espéré jusqu'au seuil de $\lambda \leq 13\,000$ €/AVG (contre 10 000 €/AVG pour une cohorte d'hommes de 65 ans).

Tableau 43 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen pour un homme de 55 ans

55 ans	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	145 527 €	300 449 €	765 217 €	1 539 829 €
DIUth – DIUth + IEC	145 487 €	300 437 €	765 287 €	1 540 037 €
IEC – IEC+ICa	145 486 €	300 826 €	766 844 €	1 543 542 €
ICa – ICa+IEC	145 440 €	300 810 €	766 921 €	1 543 773 €

Tableau 44 : Résultats – Stratégies maximisant le bénéfice net moyen pour un homme de 74 ans

74 ans	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth	82 504 €	172 593 €	442 861 €	893 307 €
DIUth – DIUth + IEC	82 528 €	172 648 €	443 007 €	893 606 €
IEC – IEC+ICa	82 424 €	172 863 €	443 307 €	896 375 €
ICa – ICa+IEC	82 397 €	172 877 €	444 180 €	896 721 €

L'analyse des courbes d'acceptabilité montre également sur une cohorte d'hommes de 74 ans que les stratégies d'instauration avec un DIUth (en association avec une IEC ou un ARAII) ont une probabilité plus importante de maximiser le bénéfice net que les stratégies instaurant le traitement avec un IEC ou un ARAII avec un DIUth en seconde ligne (Figure 15).

Figure 14 : courbes d'acceptabilité pour un homme jeune (55 ans, PAS=150 mmHg)

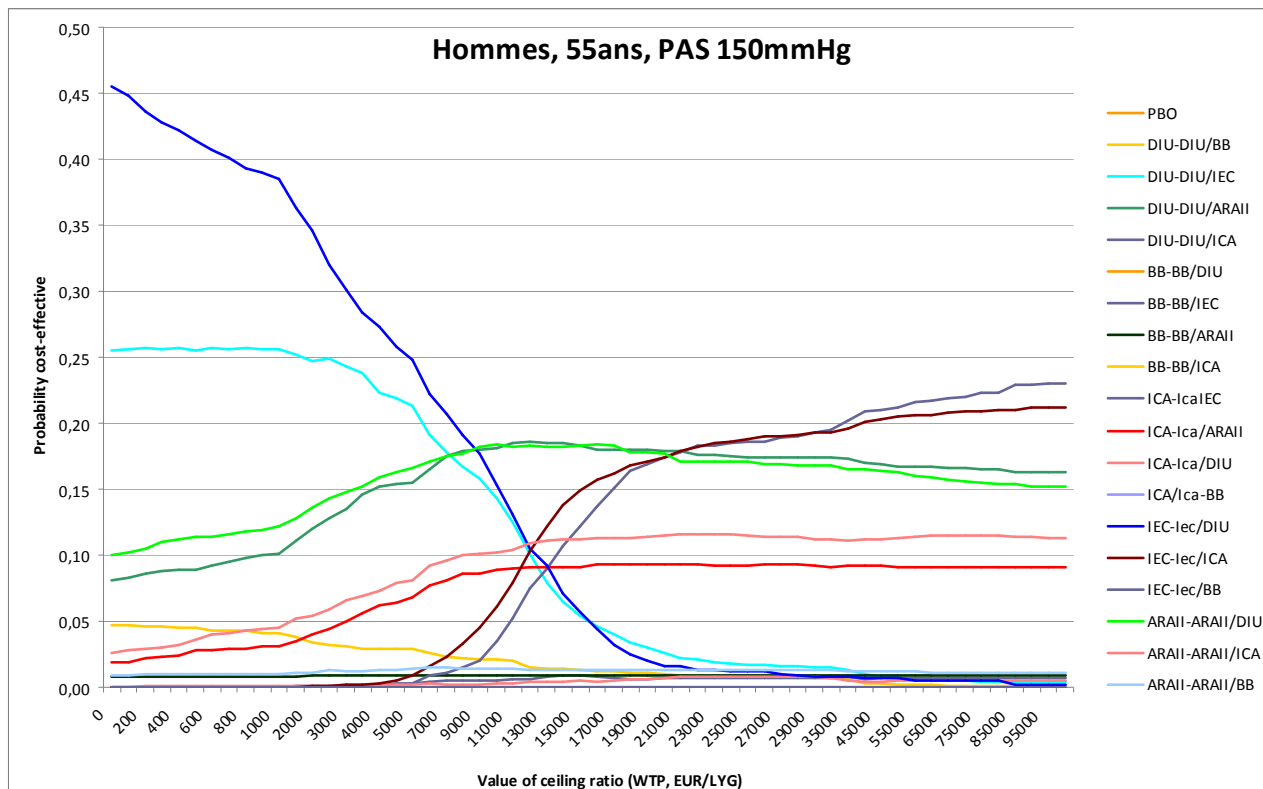
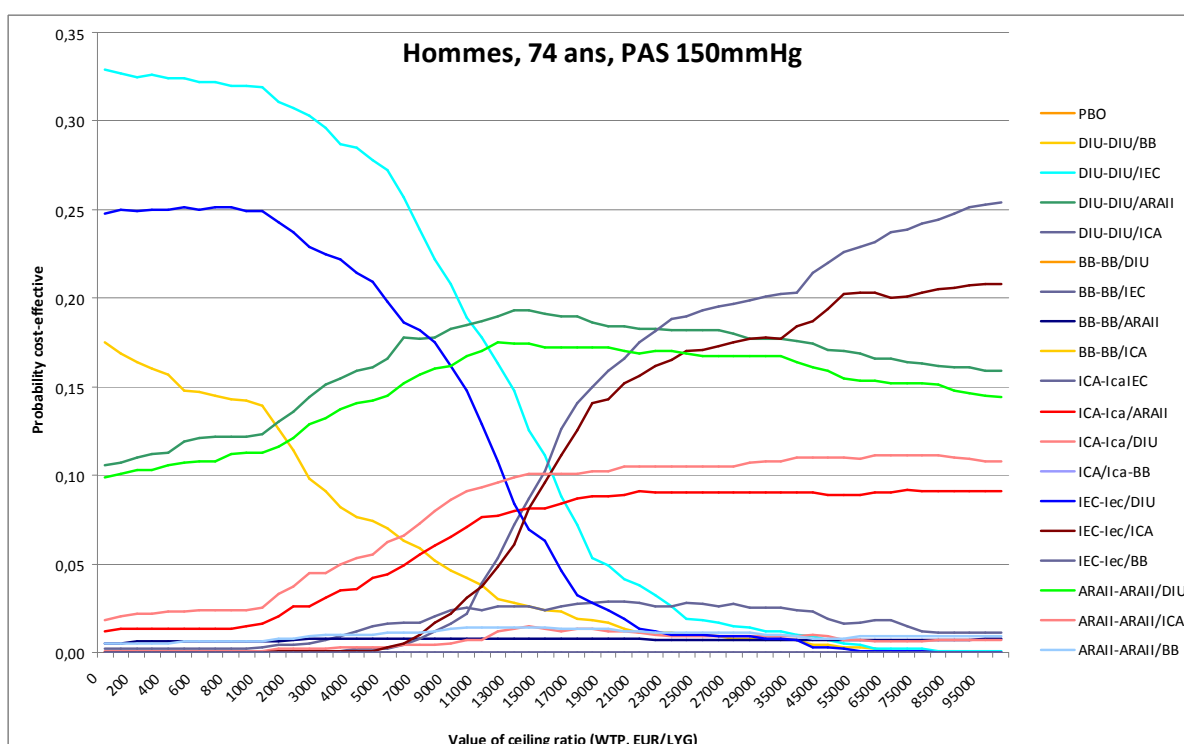


Figure 15 : courbes d'acceptabilité pour un âge avancé (hommes, 74 ans, PAS=150 mmHg)



6.4 ANALYSES DE SENSIBILITÉ EN SCÉNARIO

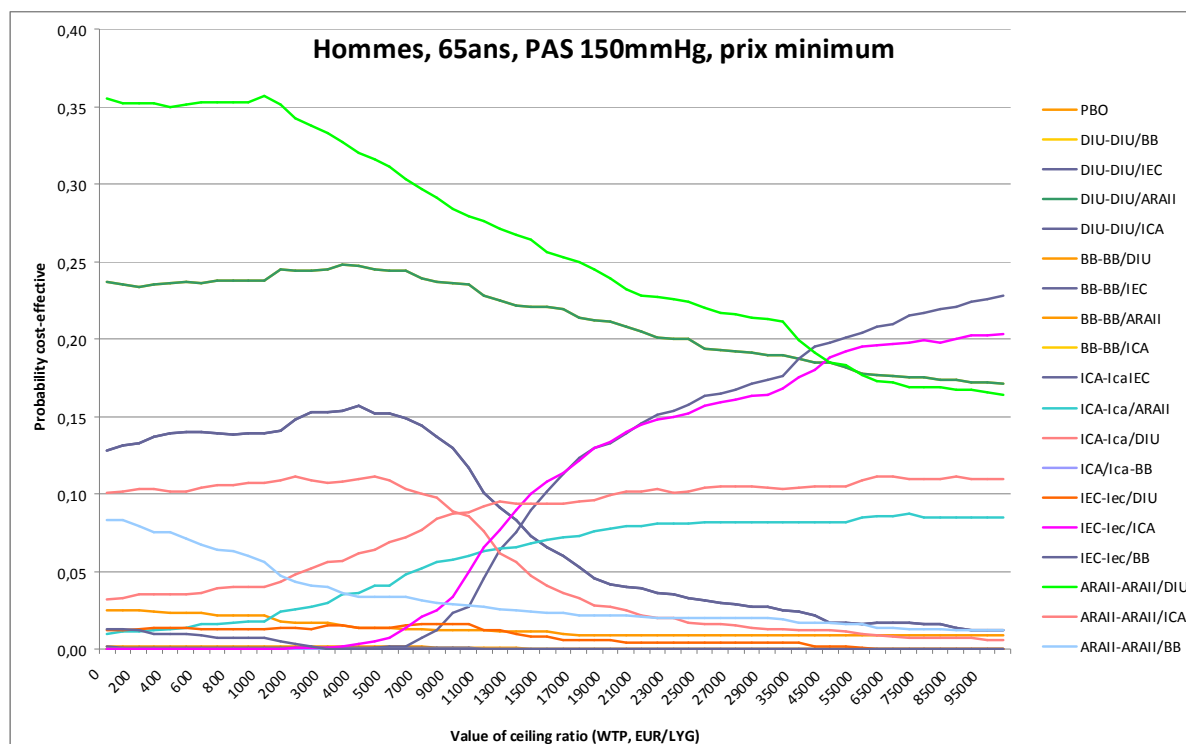
6.4.1 AS#1 Les prix journaliers de traitement d'une classe

Le modèle associe à chaque classe thérapeutique un prix moyen pondéré sur les parts de marché. Les résultats observés sont donc à interpréter compte tenu des prix unitaires de chaque molécule et des habitudes de prescription des praticiens en 2012.

L'analyse de sensibilité proposée étudie l'impact d'une réduction des écarts de prix entre les classes, en adoptant pour chacune le prix minimal pondéré de la classe. Dans le cas de base, la fourchette de prix est entre 22 cts (DIUth) et 41 cts (ARAII). Dans l'analyse de sensibilité, elle se situe entre 7 cts (DIUth) et 13 cts (ICa).

Si on se place dans une situation où les écarts de prix sont réduits par rapport à la situation constatée en 2012, l'instauration du traitement par un ARAII avec un DIUth en seconde ligne maximise le bénéfice net moyen jusqu'au seuil de 13 000 €/AVG. Cette même stratégie maximise le bénéfice net en probabilité jusqu'au seuil de 40 000 €/AVG (Figure 16).

Figure 16 : courbes d'acceptabilité avec un écart réduit des prix



6.4.2 AS #2 Impact du diabète

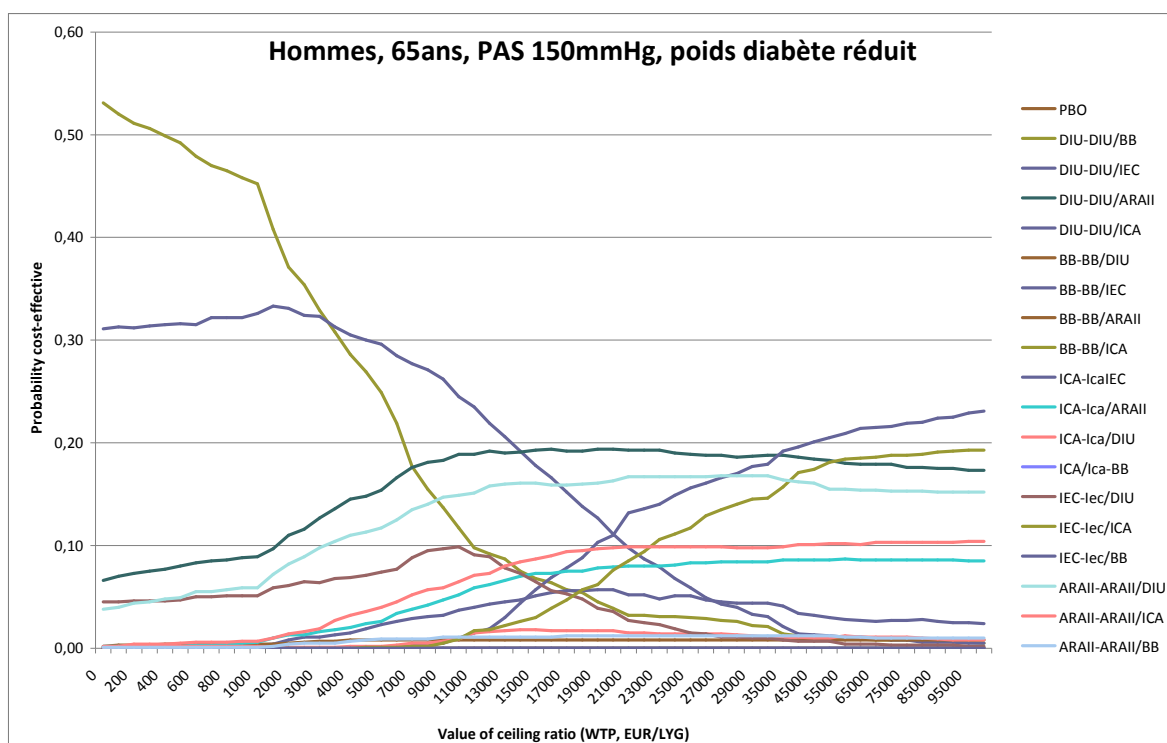
Dans le modèle, les individus sont susceptibles de développer un diabète et ce risque est pris en compte.

Selon l'étude de Gress, le risque annuel de développer un diabète type 2 avec hypertension utilisé est 2,91%. Ce taux, appliqué dans le cas de base, est 10 fois supérieur au chiffre d'incidence estimé en population générale, de l'ordre de 0,3%. L'analyse de sensibilité intègre le taux en population générale. Dans le cas de base, le sur-risque de diabète en fonction des classes thérapeutiques reste constant sur la durée de modélisation. L'analyse de sensibilité intègre un sur-risque uniquement la première année de traitement.

Comme attendu, la prise en compte du diabète pénalise les stratégies associant un DIUth avec une autre classe, en raison du sur-risque de diabète suggéré par les études cliniques.

En effet, lorsque l'impact du diabète est minimisé, les stratégies d'instauration avec un DIUth maximisent le bénéfice net espéré jusqu'à un seuil de 18 000 €/AVG contre 10 000 €/AVG dans le cas de base. On observe également que ces stratégies maximisent le bénéfice net en probabilité jusqu'au seuil de 35 000 €/AVG alors que ce seuil n'est que de 22 000 €/AVG dans le cas de base (Figure 17).

Figure 17 : courbes d'acceptabilité en réduisant l'influence du diabète



6.4.3 AS #3 monothérapie pendant 3 lignes et annulation de la persistance

Les modèles disponibles dans la littérature reposent sur deux hypothèses méthodologiques fondamentalement différentes de celles retenues dans le modèle présenté ici : d'une part, ils sont structurés sur une seule ligne de traitement « monothérapie » ; d'autre part, ils n'intègrent pas le comportement de non persistance.

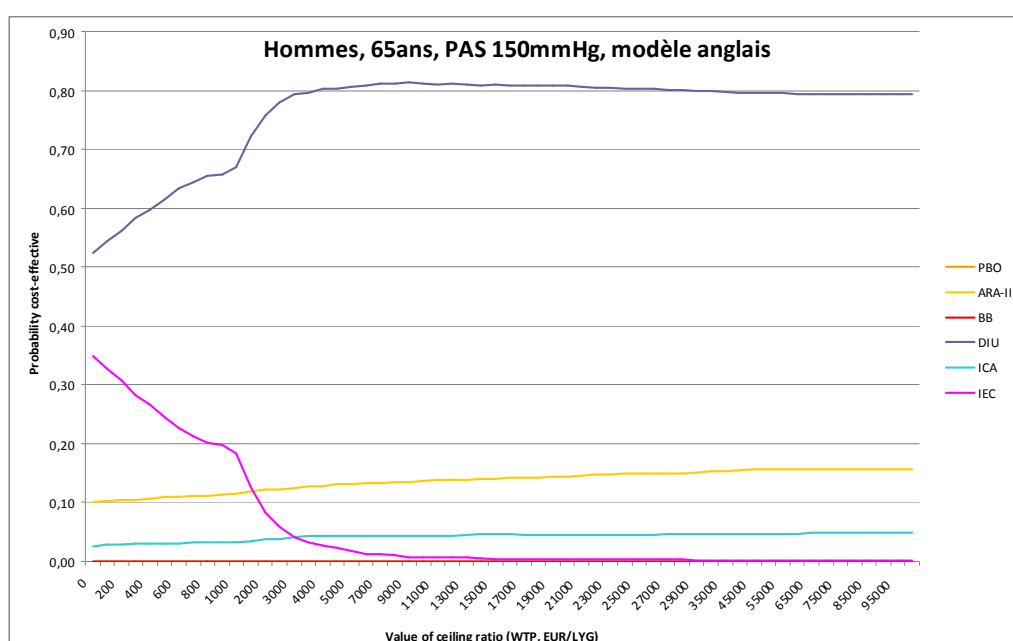
Lorsque l'on simule le parcours d'un homme de 65 ans avec une PAS initiale de 150 mmHg en neutralisant la possibilité de passer à une ligne de traitement supérieure (le patient reste sous monothérapie sur les 10 années modélisées) et le risque de non persistance, les résultats du modèle sont franchement modifiés.

Dans ce scénario, seule la stratégie d'instauration du traitement par un DIUth est efficace : elle est la stratégie la moins chère et la plus efficace (Tableau 49). La probabilité qu'elle maximise le bénéfice net est supérieure à 80% dès le seuil de 2 000 € par année de vie gagnée (Figure 18).

Tableau 45 : Analyse de sensibilité – Coûts et efficacité du traitement AHT lorsque le patient reste en monothérapie et lorsqu'il est supposé persistant

Stratégie thérapeutique	Coût total moyen [IC95% de la moyenne]	Années de vie moyennes [IC95% de la moyenne]
DIUth	8 694 [8 296 ; 9 138]	12,289 [11,966 ; 12,621]
IEC	8 710 [8 302 ; 9 149]	12,249 [11,925 ; 12,582]
ICa	8 858 [8 435 ; 9 280]	12,264 [11,937 ; 12,602]
ARAI	8 952 [8 350 ; 9 518]	12,257 [11,933 ; 12,591]
BB	9 197 [8 732 ; 9 658]	12,194 [11,873 ; 12,524]
PBO	9 560 [9 024 ; 10 087]	12,020 [11,721 ; 12,331]

Figure 18 : courbes d'acceptabilité en monothérapie et persistance parfaite



Une seconde analyse de sensibilité a été réalisée spécifiquement sur la persistance. En neutralisant uniquement ce paramètre (tous les patients sont supposés parfaitement persistants), la stratégie DIUth-DIUth+IEC maximise le bénéfice net espéré jusqu'à un seuil de 17 000 €/AVG contre 10 000 €/AVG dans le modèle qui tient compte de la persistance. Les stratégies instaurant le traitement avec un DIUth maximisent le bénéfice net en probabilité en association avec un IEC ou un ARAII jusqu'au seuil de 35 000 €/AVG alors que ce seuil n'est que de 22 000 €/AVG dans le cas de base.

6.4.4 AS #4 augmentation du profil de risque

Le cas de base, défini à partir des données de l'enquête Mona-Lisa, décrit un patient avec un risque cardiovasculaire à 10 ans, faible à modéré.

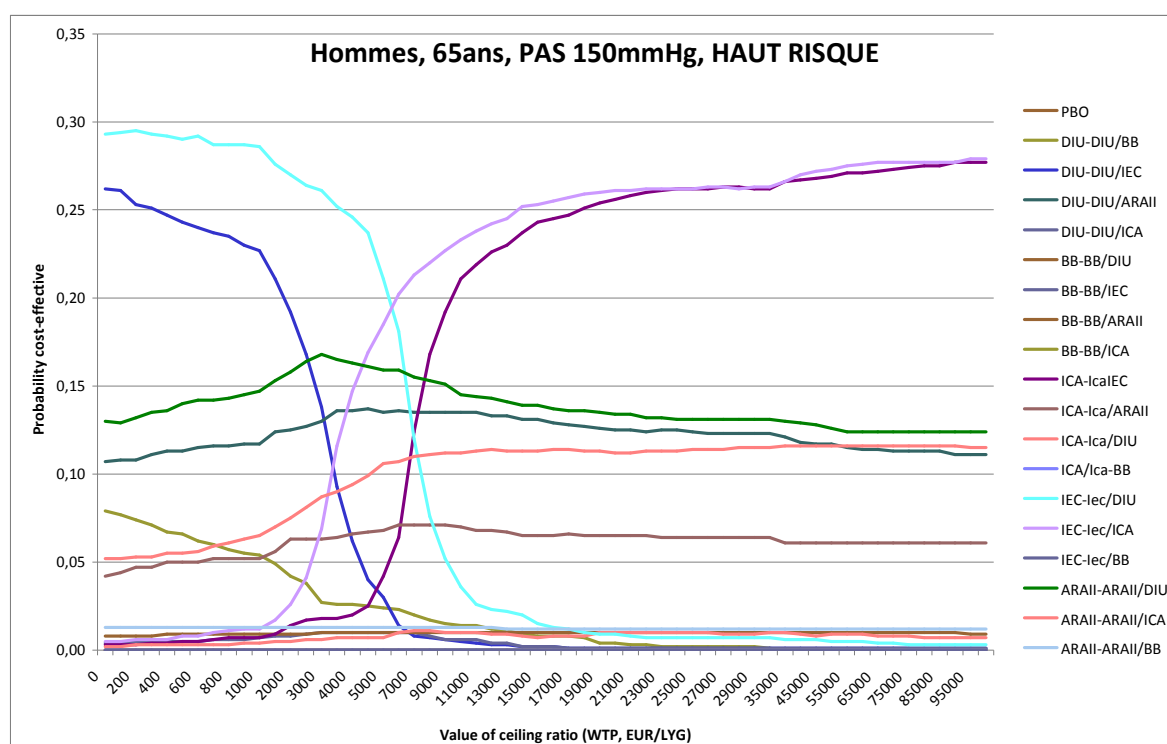
Le modèle a permis de simuler le devenir d'un homme de 65 ans avec une PAS de 150mmHg, mais avec plusieurs facteurs de risque : fumeur et atteint de diabète (le seuil de PAS à atteindre est donc fixé à 140 mmHg), avec des niveaux de HDL-c et de cholestérol total respectivement de 65 mg/mL et 300 mg/mL¹⁰. Le niveau de risque cérébro-cardiovasculaire est donc plus élevé que dans le cas de base (Tableau 50).

Tableau 46: Niveau de risque à 10 ans avec facteurs de risque (homme, 65 ans, PAS 150mmHg)

Risques à 10 ans	
Maladie Coronarienne	23,4%
Accident Vasculaire Cérébral	13,4%
Insuffisance Cardiaque	5,2%

L'analyse sur un niveau de risque cardiovasculaire élevé est en faveur d'une instauration de traitement avec un IEC en première ligne associé à un ICa en seconde ligne. Cette stratégie maximise le bénéfice net en espérance et en probabilité dès le seuil de 5 000 €/AVG (Figure 19).

Figure 19 : courbes d'acceptabilité sur une cohorte à haut-risque cérébro-cardiovasculaire



6.4.5 AS #5 Quel serait l'impact de l'introduction des bithérapies en première ligne ?

Le cas de base considère une instauration de traitement par monothérapie. Un scénario explore l'impact sur l'efficacité de l'introduction de bithérapies en première ligne.

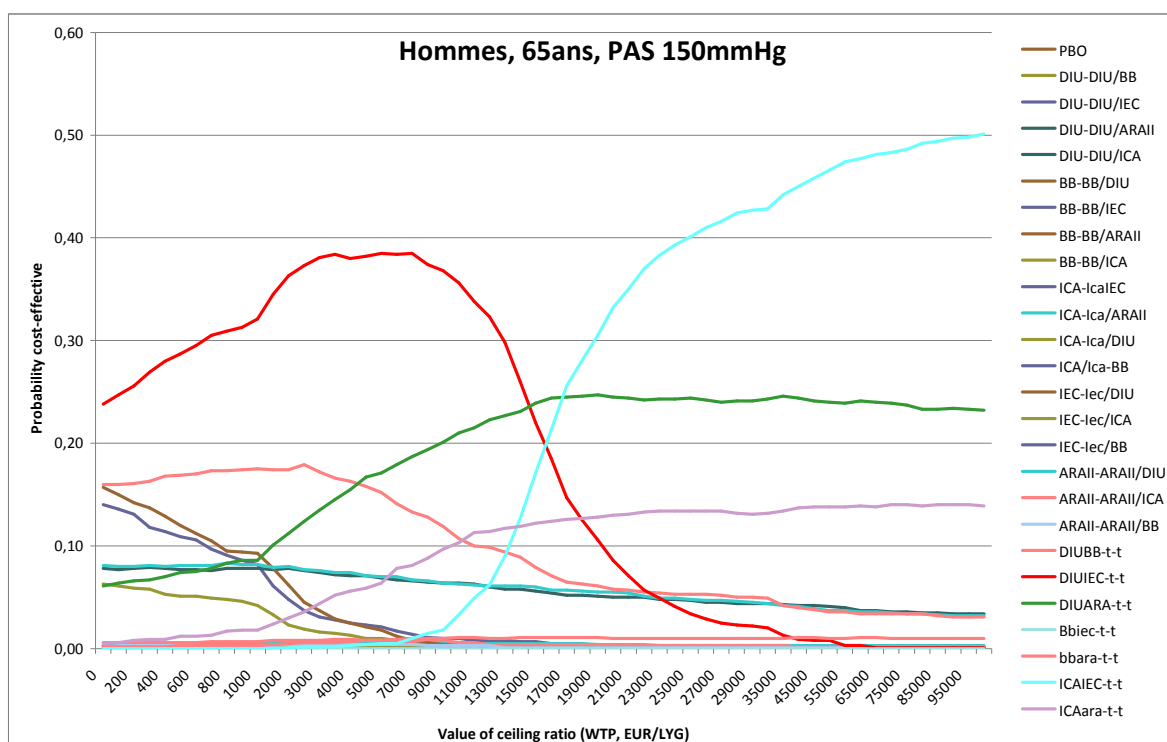
¹⁰ Un profil avec des niveaux de HDL et de cholestérol total respectivement de 55mg/ml et 250 mg/ml a également été testé avec les mêmes résultats.

Cette analyse ne peut être retenue comme conclusive en raison de l'absence de données sur l'efficacité des bithérapies en première ligne. L'efficacité des bithérapies alimentant le modèle repose sur une hypothèse : les RR ont été estimés par la multiplication des RR de chacune des classes utilisées en monothérapie.

Sous réserve d'une efficacité multiplicative des associations de traitement sur la survenue des événements cérébro-cardiovasculaires, l'analyse montre que les bithérapies peuvent avoir un intérêt en termes d'efficience, en raison d'une efficacité plus importante (un gain maximal de 5,4 mois est observé versus placebo contre 4,4 mois pour la monothérapie la plus efficace) et d'un coût total relativement peu important par rapport au coût total des monothérapies. Par exemple, l'instauration de traitement avec la bithérapie (ICa+IEC) a un coût total de 9 163€, alors que les stratégies d'instauration avec un IEC ou un ICa avec une association ICa+IEC en seconde ligne ont un coût total respectivement de 9 181 € et 9 255 €.

Toutes les stratégies qui maximisent en probabilité le bénéfice net sont des bithérapies (Figure 20).

Figure 20 : courbes d'acceptabilité avec introduction des bithérapies en première ligne



7. Discussion des principales limites

Le modèle discuté ici présente deux qualités importantes.

D'une part, en tenant compte du défaut de persistance et de la possibilité de modifier le traitement en fonction du niveau de PAS atteint, le modèle offre une meilleure représentation de la pratique clinique réelle que les modèles identifiés dans la littérature.

D'autre part, les données sources utilisées pour alimenter le modèle s'appuient sur la meilleure évidence disponible à ce jour.

Comme dans tous les modèles, l'écueil premier de l'analyse est l'incertitude qui demeure quant à la vraie valeur de certains paramètres.

- Les essais retenus dans ces méta-analyses incluent parfois des populations sans hypertension ou ayant recours à des co-médications à effet antihypertenseur en plus de la classe étudiée (et donc difficulté de parler de monothérapie stricte, ou de placebo).
- Le coût des patients selon le type d'événement survenu n'est vraisemblablement pas idéalement représenté par le coût d'un patient en ALD correspondant à l'événement, étant donné l'hétérogénéité des patients au sein d'une même ALD et le cumul possible de plusieurs ALD.

Plusieurs hypothèses ont été formulées en raison du manque de données.

- L'effet des combinaisons (bithérapies, trithérapies) sur la baisse de PAS et sur la réduction du risque d'événement CCV repose sur des hypothèses qui ne sont que des approximations avec un faible niveau de preuve.
- Les calculs du coût journalier et de l'efficacité attendue sur la PAS et le risque CV reposent sur l'hypothèse que la dose reçue est en moyenne la dose optimale, ce qui n'a pas été démontré.
- Les données de persistance sont extrapolées après la 1^{ère} année.
- Les données de reprise d'un traitement reposent sur des hypothèses.

Cependant, l'analyse de la valeur de cette incertitude a montré que le bénéfice perdu en raison d'un « mauvais » choix (choisir systématiquement la stratégie qui maximise le bénéfice net moyen au niveau collectif, y compris lorsqu'elle ne maximise pas le bénéfice individuel) peut être considéré comme marginal.

Enfin, le modèle ne permet pas de prendre en compte le diabète ou la maladie rénale en prévention secondaire (pas de mémoire avec un modèle de Markov, donc impossibilité de connaître la prévalence de ces facteurs dans les états de santé post-événement CV). Cette approximation implique que l'antécédent cérébro-cardiovasculaire est le seul facteur de risque pris en compte en prévention secondaire, contrairement à la prévention primaire où les patients avec diabète ou maladie rénale ont des probabilités spécifiques d'événement CV. Ce choix de structure a été jugé acceptable dans la mesure où l'objectif principal du modèle concerne l'efficacité des anti-hypertenseurs en prévention primaire.

8. Références

- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM and Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals *Circulation*. 1991 Jan;83(1):356-62.
- Baguet J-P, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5 (2): 131-140.
- Bouhanick et al, Cambou JP, Ferrières J, Amelineau E, Guize L. Characteristics and six-month outcomes in a cohort of 8288 diabetic and non-diabetic patients with previous history of acute coronary syndrome or stroke: the French PREVENIR 3 survey. *Diabetes Metab* 2006; 32: 460-466.
- Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2005 Aug;19(8):607-13.
- Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for the use of beta-blockers as first line for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2006; 24: 2131-2141.
- Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther*. 2001 Dec;23(12):1999-2010.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al for the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
- Ducimetière P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J; PRIME Study Group. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol*. 2001 Oct;30(5):1057-62
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369: 201-07.
- European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 European society of hypertension - European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
- Gao D, Ning N, Niu X, Wei J, Sun P, Hao G. Aliskiren vs. angiotensin receptor blockers in hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2011 May;24(5):613-21. Epub 2011 Feb 3.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):905-12.
- Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle - Actualisation 2005. HAS Juillet 2005 (Recommandation de bonne pratique).

Haute Autorité de Santé, Service de l'évaluation économique et de la santé Publique. L'évaluation économique à la Haute Autorité de Santé - Principes et méthodes. Version provisoire soumise à consultation publique, Décembre/janvier 2010.

Ho et al. , Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham; Heart Study subjects. *Circulation* 1993 Jul;88:107-15

Hunsicker LG. Emerging trends for prevention and treatment of diabetic nephropathy: blockade of the RAAS and BP control. *J Manag Care Pharm*. 2004 Sep;10(5 Suppl A):S12-7.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2417-28.

Kannel W, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger HS, Wilson P, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1197-1204.

Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol* 1994;47(12): 1353-64.

Laurier D, Chau NP, Segond P. Cholesterol and other cardiovascular risk factors in a working population in Ile-de-France (France): first results of the PCV-METRA study. *Eur J Epidemiol* 1992; 5: 693-701.

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665.

Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. Incidence, recurrence and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart*. 2000; 84: 171-175.

Miller DK, Homan SM : Determining transition probabilities : confusion and suggestion. *Medical Decision Making* 1994;14 :52-58

Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens*. 2009 Aug;23(8):495-502.

National Heart Foundation of Australia (National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee). Guide to management of hypertension 2008. Updated August 2009. Web version. 2009.

National Heart Lung and Blood Institute. Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JNC VII. Bethesda: NHLBI; 2003.

ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. Epub 2008 Mar 31.

Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J*. 2002; 23: 458-66.

Perreault S, Lamarre D, Blais L, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L, Laurier C, St-Maurice F, Collin J. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother*. 2005 Sep;39(9):1401-8. Epub 2005 Aug 2.

Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.

Radi S, Lang T, Lauwers-Cancès V, Chatellier G, Fauvel JP, Larabi L, De Gaudemaris R; IHPAF Group. One-year hypertension incidence and its predictors in a working population: the IHPAF study. *J Hum Hypertens*. 2004 Jul;18(7):487-94.

Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol*. 2000 Jan;7(1):5-10. Review.

Rhonda M. Cooper-DeHoff, PharmD, MS; Yan Gong, PhD; Eileen M. Handberg, PhD; Anthony A. Bavry, MD, MPH; Scott J. Denardo, MD; George L. Bakris, MD; Carl J. Pepine, MD. Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease, *JAMA*. 2010;304(1):61-68).

Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive Treatment and Development of Heart Failure in Hypertension: A Bayesian Network Meta-analysis of Studies in Patients With Hypertension and High Cardiovascular Risk. *Arch Intern Med*. 2011 Mar 14;171(5):384-94. Epub 2010 Nov 8.

Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329(7370):828-31.

Strippoli GFM, Craig ME, Craig JC, Lv J, Perkovic V. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub2.

Strippoli GFM, Bonifati C, Craig ME, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Issue 4. Art. No.: CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.

Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000 Apr 24;160(8):1093-100.

Wald DS, Law M, Morris KJ, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American Journal of Medicine*. 2009 ; 122 : 290-300.

Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Pooter JF. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328: 634-40.

Wolf et al, D'Agostino RB, Belanger AJ and Kannel WB. Probability of Stroke: A Risk Profile from the Framingham Risk Study, *Stroke* 1991; 22: 312-318.

Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1999 Aug 11; 282(6):529.

9. Appendix

9.1 LISTE DES PUBLICATIONS FOURNIES PAR LA HAS

1. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2009 May;53(5):860-6. Epub 2009 Mar 9.
2. Agency for healthcare research and quality. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB et al. Comparative effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs), and Direct Renin Inhibitors for treating Essential Hypertension—an update of the 2007 report. Rockville: AHRQ; 2010.
3. Agustí A, Bonet S, Arnau JM, Vidal X, Laporte JR. Adverse effects of ACE inhibitors in patients with chronic heart failure and/or ventricular dysfunction : meta-analysis of randomised clinical trials. *Drug Saf*. 2003;26(12):895-908.
4. Al Khalaf MM, Thalib L, Doi SA. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(1):29-43.
5. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006 Aug;152(2):217-22.
6. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA, Porcellati C. Calcium channel blockage to prevent stroke in hypertension. A meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertension*. 2004; 17: 817-822.
7. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA, Porcellati C. Meta-analysis of effectiveness or lack thereof of angiotensin – converting enzyme inhibitors for prevention of heart failure in patients with systemic hypertension. *Am J Hypertension*. 2004;93: 240-243.
8. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD004349. Review.
9. Baguet J-P, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5 (2): 131-140.
10. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2592-7.
11. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandhara N, Hathiwala S, Smith E. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 May;155(5):791-805.
12. Balamuthusamy S, Molnar J, Adigopula S, Arora R. Comparative analysis of beta-blockers with other antihypertensive agents on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2009 Mar-Apr;16(2):133-42. Review.

13. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007; 120(8): 713-9.
14. Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kukin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1062-72.
15. Bangalore S, Parkar S, Messerli F. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2009; 122: 356-365.
16. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2010 Jul;28(7):1366-72.
17. Bloch MJ, Basile JN. Largest meta-analysis to date suggests that patients at risk for cardiovascular disease events derive benefit from antihypertensive therapy regardless of baseline blood pressure and to reduce vascular events, lowering blood pressure is more important than choice of antihypertensive drug class. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009 Dec;11(12):743-5.
18. Bloch MJ, Basile JN. Meta-analysis concludes angiotensin receptor blocker use increases the risk of developing cancer: concerns about the science and the message. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010 Sep;12(9):661-3.
19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure – dependent and independent effects of agents that inhibit the renin – angiotensin system. *Journal of Hypertension.* 2007; 25: 951-958.
20. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2008;336(7653):1121-3.
21. Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, Makouzi H, Wang J, Messerli FH, Gueyffier F, Fournier A. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *Journal of Hypertension.* 2007; 25: 1543–1553.
22. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for the use of beta-blockers as first line for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension.* 2006; 24: 2131-2141.
23. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009 Jul;54(1):32-9. Epub 2009 May 26.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: Meta-analysis and economic evaluation. 2007 December; 95.
25. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of the renin – angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366: 2026-33.

26. Chen JM, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007185.
27. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006 Jan;20(1):37-43.
28. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf*. 2007 May;2(2):125-33. Review.
29. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a Meta-analysis of 175 634 patients. *Journal of Hypertension*. 2009; 27: 1136-1151.
30. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006 Apr 10;166(7):787-96.
31. Dong EW, Connelly JE, Borden SP, Yorzyk W, Passov DG, Kupelnick B, Luo D, Ross SD. A systematic review and meta-analysis of the incidence of cancer in randomized, controlled trials of verapamil. *Pharmacotherapy*. 1997 Nov-Dec;17(6):1210-9.
32. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369: 201-07.
33. Firdaus M, Sivaram CA, Reynolds DW. Prevention of cardiovascular events by treating hypertension in older adults: an evidence-based approach. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Mar;10(3):219-25.
34. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1583-633.
35. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407.
36. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Nov;101(5):495-9.
37. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1832-9.

38. Jacob S, Klimm HJ, Rett K, Helsberg K, Häring HU, Gödicke J. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004 Jun;112(6):315-22.
39. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2008 Jan-Feb;15(1):36-43.
40. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006 Jun 6;174(12):1737-42. Erratum in: *CMAJ*. 2007 Mar 27;176(7):976.
41. Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009 Oct 20;2(1):30.
42. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665.
43. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1545-53.
44. Lovell HG. WITHDRAWN: Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):
45. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther*. 2009 Aug;31(8):1652-63.
46. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4).
47. Meredith PA, Murray LS, McInnes GT. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a meta-analysis of trials in the treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension* (2010); 24: 525-531.
48. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Can large-scale trials or meta-analyses demonstrate blood pressure--independent effect of angiotensin receptor blockers? *Hypertension*. 2007 Oct;50(4):e73.
49. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehagl AR, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 542-551.
50. Onuigbo MA. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1810; author reply 1810-1.
51. Oparil S, Chrysant SG, Melino M, Lee J, Karki S, Heyrman R. Long-term efficacy of a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide in patients with hypertension stratified by age, race and diabetes status: a substudy of the COACH trial. *J Hum Hypertens*. 2010 Dec;24(12):831-8.

52. Psaty BM, Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289 (19): 2534-2544.
53. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Giuseppe M, Verdecchia P, Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2008; 26: 1282-1289.
54. Ross SD, Akhras SA, PharmD, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(8): 940-953.
55. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors for the prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus without left ventricular systolic dysfunction or clinical evidence of heart failure: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Diabetes, Obesity, Metabolism*. 2008; 10: 41-52.
56. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors for the prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus without left ventricular systolic dysfunction or clinical evidence of heart failure: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jan;10(1):41-52.
57. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis. Effects of renin- angiotensin system blockers on renal outcomes and all - cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 922-929.
58. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):627-36.
59. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(1):35-44.
60. Verdecchia P, Angeli F, cavallini C, Gattobigio R, Gentile G, Staessen JA, reboldi G. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2009; 30: 679-688
61. Wald DS, Law M, Morris KJ, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American Journal of Medicine*. 2009; 122 : 290-300.
62. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; Issue 3.
63. Wright JT, Probstfield JL, Cushman WC, Pressel SL, Cutler JA, Davis BR, Einhorn PT, Rahman M, Whelton PK, Ford CE, Haywood LJ, Margolis KL, Oparil S, Black HR, Alderman MH. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *JAMA*. 2002; 288 (23): 2981-2997.
64. Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007 Dec 8;335(7631):1202-5.

65. Zhang Y, Zhang P, Mu Y, Gao M, Wang JR, Wang Y, Su LQ, Hou YL. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Pharmacol Ther. 2010 Oct;88(4):521-31.

Méta-analyses ajoutées en cours de projet par le groupe de travail :

- Elliott et al. 2007
- Musini et al. 2011
- Gao et al. 2011

9.2 MÉTA-ANALYSES NON RETENUES EN PRIORITÉ COMME SOURCE DE DONNÉES

D'après les critères de sélection décidés par le groupe de travail, les méta-analyses comparant les traitements AHT au placebo ont été retenues en priorité, puis les plus récentes, et enfin celles comportant le plus grand nombre d'essais. On liste ici les études non retenues comme sources principales du modèle car ne vérifiant pas tous les critères ci-dessus.

9.2.1 Réduction du risque de MC

Source modèle : Law 2009.

Autres méta-analyses sur le même critère d'efficacité :

- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2008 (31 essais).
- Wright et al. First-line drugs for hypertension (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; Issue 3 (24 essais)
- Bradley et al. How strong is the evidence for the use of beta – blockers as first-line for hypertension? Systematic review and meta-analysis. Journal of Hypertension. 2006;24:2131-2141 (13 essais)
- Psaty et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA. 2003;289 (19):2534–2544 (42 essais).

9.2.2 Réduction du risque d'AVC

Source modèle : Law 2009 et Reboldi 2008 (ARAI)

Autres méta-analyses sur le même critère d'efficacité :

- Wright et al. First-line drugs for hypertension (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; Issue 3 (24 essais)
- Bradley et al. How strong is the evidence for the use of beta – blockers as first-line for hypertension? Systematic review and meta-analysis. Journal of Hypertension. 2006;24:2131-2141 (13 essais)
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. 2007;25:951-958 (26 essais)

9.2.3 Réduction du risque d'insuffisance cardiaque

Source modèle : Sciarretta 2011

Autres méta-analyses sur le même critère d'efficacité :

- Verdecchia et al. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. European Heart Journal. 2009;30:679–688 (31 essais)
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) [Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. 2007;25:951-958 (26 essais)]

- Bangalore et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1062-42 (12 essais), qui évalue le RR d'insuffisance cardiaque avec les bêtabloquants ;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: Meta-analysis and economic evaluation. 2007 December;95 (44 essais) donne l'efficacité des diurétiques chez des individus qui souffrent d'insuffisance cardiaque.
- Psaty et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA. 2003;289 (19):2534-2544 (42 essais)
- Costanzo et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a Meta-analysis of 175 634 patients. Journal of Hypertension.2009;27:1136-1151 (27 essais), qui évalue l'efficacité des Ica sur le risque d'événement CV vs. placebo.

9.2.4 Réduction du risque de diabète type II

Source modèle : Elliott 2007

Autres méta-analyses sur le même critère d'efficacité : aucune autre étude identifiée sur ce critère d'efficacité.

9.2.5 Réduction du risque de maladie rénale

Source modèle : Strippoli et al. 2005, Strippoli et al. 2006

Autres méta-analyses sur le même critère d'efficacité :

- Casas et al. Effect of the renin - angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet.2005;366:2026-33 (127 essais – check nb essais)
- Sarafidis et al. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. Am J Hypertens. 2008;21:922-929 (24 essais)

9.3 DONNÉES D'EFFICACITÉ PAR CLASSE ESTIMÉES POUR LE MODÈLE : RR D'ÉVÉNEMENTS

Tableau 47: Réduction du Risque (95% CI) obtenue pour les différentes classes d'antihypertenseurs, données du modèle

Classe AHT	MC	AVC	Diabètes	IC	MR	MRST
	Law 2009	Law 2009	Elliott 2007	Sciarretta 2010	Strippoli 2005	Strippoli 2006
Placebo (ref)	1	1	1	1	1	1
ARAII	0,86 [0,53;1,4]	0,73 [0,56;0,91]	0,74 [0,6;0,94]	0,76 [0,62;0,9]	0,52 [0,31;0,88]	0,78 [0,67;0,91]
ARAII_BB	0,77 [0,41;1,43]	0,6 [0,39;0,90]	0,87 [0,58;1,32]	0,66 [0,4;1,01]	0,52 [0,31;0,88]	0,78 [0,67;0,91]
ARAII_DIU	0,74 [0,4;1,37]	0,44 [0,30;0,66]	0,96 [0,77;1,34]	0,45 [0,29;0,65]	0,52 [0,31;0,88]	0,78 [0,67;0,91]
ARAII_IC	0,73 [0,41;1,29]	0,47 [0,33;0,68]	0,72 [0,48;1,09]	0,63 [0,42;0,89]	0,52 [0,31;0,88]	0,78 [0,67;0,91]
BB	0,89 [0,78;1,02]	0,83 [0,7;0,99]	1,17 [0,97;1,42]	0,87 [0,64;1,12]	1 [1;1]	1 [1;1]
BB_DIU	0,77 [0,59;1]	0,51 [0,37;0,71]	1,52 [1,25;2,02]	0,51 [0,3;0,81]	1 [1;1]	1 [1;1]
BB_IEC	0,74 [0,61;0,91]	0,65 [0,46;0,91]	1,02 [0,71;1,47]	0,62 [0,37;0,94]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
BB_IC	0,76 [0,61;0,94]	0,55 [0,41;0,74]	1,14 [0,78;1,65]	0,72 [0,43;1,11]	1 [1;1]	1 [1;1]
BB_IR	0,74 [0,5;1]	0,65 [0,42;1,03]	1,02 [0,71;1,47]	0,62 [0,37;0,94]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
DIU	0,86 [0,75;0,98]	0,62 [0,53;0,72]	1,3 [1,29;1,43]	0,59 [0,47;0,72]	1 [1;1]	1 [1;1]
DIU_IC	0,73 [0,59;0,9]	0,41 [0,31;0,54]	1,26 [1,04;1,67]	0,49 [0,31;0,71]	1 [1;1]	1 [1;1]
DIU_IEC	0,71 [0,59;0,87]	0,48 [0,35;0,66]	1,13 [0,94;1,48]	0,42 [0,27;0,6]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
DIU_IR	0,71 [0,59;0,87]	0,48 [0,35;0,66]	1,13 [0,94;1,48]	0,42 [0,27;0,6]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
IC	0,85 [0,78;0,92]	0,66 [0,58;0,75]	0,97 [0,81;1,17]	0,83 [0,67;0,99]	1 [1;1]	1 [1;1]
IC_IEC	0,57 [0,37;0,88]	0,41 [0,29;0,56]	0,85 [0,59;1,21]	0,59 [0,39;0,83]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
IC_IR	0,71 [0,61;0,82]	0,51 [0,38;0,69]	0,85 [0,59;1,21]	0,59 [0,39;0,83]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
IEC	0,83 [0,78;0,89]	0,78 [0,66;0,92]	0,87 [0,73;1,04]	0,71 [0,58;0,84]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
IR	0,83 [0,78;0,89]	0,78 [0,66;0,92]	0,87 [0,73;1,04]	0,71 [0,58;0,84]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
ARAII_BB_DIU	0,66 [0,31;1,4]	0,37 [0,21;0,65]	1,12 [0,75;1,89]	0,39 [0,19;0,73]	0,52 [0,31;0,88]	0,78 [0,67;0,91]
ARAII_BB_IC	0,65 [0,32;1,31]	0,39 [0,23;0,68]	0,84 [0,47;1,55]	0,55 [0,27;1]	0,52 [0,31;0,88]	0,78 [0,67;0,91]

ARAII_DIU_IC	0,63 [0,31;1,26]	0,29 [0,17;0,49]	0,94 [0,62;1,56]	0,37 [0,2;0,64]	0,52 [0,31;0,88]	0,78 [0,67;0,91]
BB_DIU_IC	0,65 [0,46;0,92]	0,34 [0,22;0,53]	1,48 [1,01;2,36]	0,43 [0,2;0,8]	1 [1;1]	1 [1;1]
BB_DIU_IEC	0,64 [0,46;0,89]	0,4 [0,24;0,66]	1,32 [0,91;2,1]	0,36 [0,17;0,68]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
BB_DIU_IR	0,64 [0,46;0,89]	0,4 [0,24;0,66]	1,32 [0,91;2,1]	0,36 [0,17;0,68]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
BB_IC_IEC	0,51 [0,29;0,9]	0,34 [0,21;0,55]	0,99 [0,57;1,72]	0,51 [0,25;0,93]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
BB_IC_IR	0,63 [0,47;0,84]	0,43 [0,27;0,68]	0,99 [0,57;1,72]	0,51 [0,25;0,93]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
DIU_IC_IEC	0,49 [0,28;0,87]	0,25 [0,16;0,4]	1,1 [0,75;1,73]	0,35 [0,18;0,6]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]
DIU_IC_IR	0,61 [0,46;0,8]	0,32 [0,2;0,5]	1,1 [0,75;1,73]	0,35 [0,18;0,6]	0,52 [0,31;0,88]	0,6 [0,39;0,93]

9.4 DONNÉES D'EFFICACITÉ PAR CLASSE ESTIMÉES POUR LE MODÈLE : ARRÊTS DE TOUT TRAITEMENT AHT

Les principales données de l'étude réalisée par la HAS sur les données de l'EGB sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 48: Présentation des différentes populations identifiées dans l'étude EGB

Population	Définition	N (%)	N (%) DCD
Population	Avec au moins un achat d'un antihypertenseur dans l'année 2008	84369 (100%)	1966 (2,3%)
Population	en primo dispensation	10039 (11,9%)	224 (2,2%)
Population 1	Avec un seul achat	2931 (29,2%)	48 (1,6%)
Population 2	Avec au moins 2 achats au cours du suivi	7108 (70,8%)	176 (2,5%)
Population 3	Avec monothérapie, bithérapie fixe ou libre	6924 (97,4%)	166 (2,4%)
	PS	1240 (17,9%)	46 (3,7%)
	PP	5684 (82,1%)	120 (2,1%)
	Avec FR	1495 (26,3%)	30 (2%)
	Sans FR	4189 (73,7%)	90 (2,2%)
Population 4	Avec monothérapie ou bithérapie faible dose ou bithérapie fixe	6538 (92%)	141 (2,2%)
	PS	1017 (15,6%)	38 (3,7%)
	PP	5521 (84,4%)	103 (1,9%)
	Avec FR	1443 (26,1%)	27 (1,9%)
	Sans FR	4078 (73,9%)	76 (1,9%)
Population 5	Avec monothérapie ou bithérapie faible dose	6275 (88,3%)	136 (2,2%)
	PS	987 (15,7%)	37 (3,8%)
	PP	5288 (84,3%)	99 (1,9%)
	Avec FR	84369 (100%)	1966 (2,3%)
	Sans FR	10039 (11,9%)	224 (2,2%)

Extrait du Tableau 1 du rapport EGB (version 03 mars 2011)

DCD : décédé dans l'année de suivi ; FR : facteur de risque CV ; PP : prévention primaire ; PS : prévention secondaire

Tableau 49: Caractéristiques des patients de l'étude EGB selon type de prévention et présence de facteur de risque (exclues bithérapies libres, i.e. Population 4)

Classe AHT	Patients en PP, sans FR	Patients en PP, avec FR	Patients en PS
N	4 078	1 443	1 017
Age moyen (ans)			66,3
	52,8 ± 15,4	60,1 ± 12,8	±15,0
Age > 70 ans	14,2	21,62	42,87
Sexe (%hommes)	37,71	49,76	51,03
Origine de la prescription (%hôpital)	9,51	9,36	18,49
Plus de deux prescripteurs au cours du suivi	8,97	8,73	22,52
% en ALD	29,38	47,19	73,55
ALD cardiovasculaire	ND	ND	50,84
ALD « AVC »	ND	ND	9,05
ALD « artériopathie »	ND	ND	10,82
ALD « insuffisance cardiaque »	ND	ND	8,65
ALD « maladie coronarienne »	ND	ND	15,24
ALD « HTA »	ND	ND	12,76
% en Insuffisance rénale	0,17	0,14	0,59
% Diabétiques	0	33,40	12,98
% traités par hypolipémiant	0	83,37	42,28
% traités par anti-thrombotiques	6,84	19,06	59,19
% traités par autre médicament en cardiologie	ND	ND	64,31
% décédés	3,38	3,19	9,14
% décédés durant le suivi	1,86	1,87	3,74
% en CMU-c	9,12	8,25	5,6

FR : facteur de risque CV ; ND : non disponible

Source Tableaux 4, 5, 6 (rapport EGB 03 mars 2011)

Tableau 50: Données de persistante et d'arrêts de traitement pendant l'année de suivi, étude EGB, par classe d'antihypertenseurs

Classe AHT	N total	Taux de persistance à 1 an (%)			RR [CI 95%] délai de survenue d'un arrêt définitif
		Sans FDR	Avec FDR	Prev Sec	
Globalement	6 924				
Monothérapie	5 961				
Diurétique thiazidique	472	59,0	60,9	72,8	1 (référence)
Diurétique épargneur potassique	218	38,1	41,6	50,7	1,47 [1,27;1,71]
Diurétique de l'anse	468	39,1	51,7	66,7	1,52 [1,36;1,7]
Bêta bloquant	1 615	48,0	62,9	78,4	1,07 [1;1,15]
Inhibiteur calcique	845	54,4	65,7	77,5	0 [0;0]
IEC	779	70,5	75,2	79,3	0,89 [0,82;0,97]
ARAI	1 403	70,3	77,8	81,1	0,87 [0,81;0,93]
Central/périphérique	161	54,9	80,0	72,7	
Bithérapie faible dose	314	73,3	70,9	72,7	0,87 [0,77;0,98]
Bithérapie fixe	263	64,8	64,0	79,3	NS
Bithérapie libre	386	55,8	86,1	86,9	
Age					0,93 [0,87;0,99]
Sexe					0,89 [0,84;0,93]
CMU-c					1,35 [1,23;1,47]
Nb de prescripteurs > 2					0,83 [0,77;0,89]
PS vs PP					0,90 [0,84;0,97]
PP FDR vs Pas de FDR					0,94 [0,88;1]

Source Tableaux 19, 22, 42 (rapport EGB 03 mars 2011) et fichier Excel *actuariel_pop3_PP1, _PPS, et _PS*

CI : intervalle de confiance ; FDR : facteur de risque CV ; ND : non disponible ; NS : non significatif

9.5 DONNÉES DU MODÈLE : PROBABILITÉS D'ARRÊTER TOUT TRAITEMENT

Tableau 51: Probabilité d'arrêter tout traitement AHT par cycle, selon la classe d'antihypertenseur prescrite en première intention, sans facteur de risque (source EGB et étude Bourgault 2005)

Classe AHT	1 ^{ère} année (proba/mois)	Année 2 (proba/an)	Année 5 (proba/an)	Année 10 (proba/an)
	Données EGB	Extrapolation d'après Bourgault 2005		
Placebo	1	1	1	1
ARAI	0,029	0,0927	0,0236	0,0095
ARAI_BB	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
ARAI_DIU	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
ARAI_IC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB	0,059	0,1039	0,0223	0,0081
BB_DIU	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_IEC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_IC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_IR	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
DIU	0,043	0,1429	0,0289	0,0101
DIU_IC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
DIU_IEC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
DIU_IR	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
IC	0,049	0,1115	0,0245	0,0090
IC_IEC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
IC_IR	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
IEC	0,029	0,1523	0,0326	0,0118
IR	0,029	0,1523	0,0326	0,0118
ARAI_BB_DIU	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
ARAI_BB_IC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
ARAI_DIU_IC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_DIU_IC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_DIU_IEC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_DIU_IR	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_IC_IEC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
BB_IC_IR	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
DIU_IC_IEC	0,036	0,1399	0,0300	0,0109
DIU_IC_IR	0,036	0,1399	0,0300	0,0109

Pour les bithérapies et trithérapies, l'équation des IEC a été utilisée en raison de la proximité des courbes de survie sans arrêt de traitement des IEC et des bithérapies fixes dans l'étude EGB.

Tableau 52: Probabilité d'arrêter tout traitement AHT par cycle, selon la classe d'antihypertenseur prescrite en première intention, avec facteur de risque (source EGB et étude Bourgault 2005)

Classe AHT	1^{ère} année (proba/mois)	Année 2 (proba/an)	Année 5 (proba/an)	Année 10 (proba/an)
	Données EGB	Extrapolation d'après Bourgault 2005		
Placebo	1	1	1	1
ARAI	0,021	0,1026	0,0261	0,0106
ARAI_BB	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
ARAI_DIU	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
ARAI_IC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB	0,038	0,1362	0,0292	0,0106
BB_DIU	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_IEC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_IC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_IR	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
DIU	0,040	0,1475	0,0299	0,0104
DIU_IC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
DIU_IEC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
DIU_IR	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
IC	0,034	0,1347	0,0296	0,0109
IC_IEC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
IC_IR	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
IEC	0,023	0,1624	0,0348	0,0126
IR	0,023	0,1624	0,0348	0,0126
ARAI_BB_DIU	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
ARAI_BB_IC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
ARAI_DIU_IC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_DIU_IC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_DIU_IEC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_DIU_IR	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_IC_IEC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
BB_IC_IR	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
DIU_IC_IEC	0,037	0,1382	0,0296	0,0107
DIU_IC_IR	0,037	0,1382	0,0296	0,0107

9.6 DONNÉES D'EFFICACITÉ PAR CLASSE ESTIMÉES POUR LE MODÈLE : REPRISE D'UN TRAITEMENT AHT APRÈS ARRÊT

Tableau 53: Probabilité de reprendre un traitement AHT par cycle, selon la classe d'antihypertenseur prescrite en première intention (source Bourgault 2005)

Classe AHT	1 ^{ère} année (proba/mois)	Années 2 à 10 (proba/an)
Placebo	0,1091	0,750
ARAI	0,0820	0,642
ARAI_BB	0,0820	0,642
ARAI_DIU	0,0820	0,642
ARAI_IC	0,0627	0,540
BB	0,0820	0,642
BB_DIU	0,0820	0,642
BB_IEC	0,0820	0,642
BB_IC	0,0820	0,642
BB_IR	0,0716	0,590
DIU	0,0820	0,642
DIU_IC	0,0820	0,642
DIU_IEC	0,0820	0,642
DIU_IR	0,0775	0,620
IC	0,0820	0,642
IC_IEC	0,0820	0,642
IC_IR	0,0980	0,710
IEC	0,0980	0,710
IR	0,0820	0,642
ARAI_BB_DIU	0,0820	0,642
ARAI_BB_IC	0,0820	0,642
ARAI_DIU_IC	0,0820	0,642
BB_DIU_IC	0,0820	0,642
BB_DIU_IEC	0,0820	0,642
BB_DIU_IR	0,0820	0,642
BB_IC_IEC	0,0820	0,642
BB_IC_IR	0,0820	0,642
DIU_IC_IEC	0,0820	0,642
DIU_IC_IR	0,1091	0,750

Pour les bithérapies et trithérapies, la moyenne des taux de reprise de traitement disponibles avec les 5 classes de monothérapie a été utilisée (hypothèse arbitraire).

9.7 COÛT DES ÉVÉNEMENTS : LISTE DES GHM RETENUS

Afin de limiter le nombre de GHM inclus dans l'analyse, une règle de sélection arbitraire a été fixée pour estimer le coût des séjours sur les coûts observés sur les séjours représentant 90% des séjours totaux (public + privé) en distinguant les séjours fatals et les séjours non fatals.

➤ AVC

AVC non fatal				AVC fatal			
01M301	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 1			01M36E	Accidents vasculaires cérébraux non transitoires avec décès : séjours de moins de 2 jours		
01M302	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 2			01M302	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 2		
01M303	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 3			01M303	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 3		
01M30T	Transferts et autres séjours courts pour accidents vasculaires intracérébraux non transitoires			01M304	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 4		
01M311	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 1			01M301	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 1		
01M31T	Transferts et autres séjours courts pour autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires			01M312	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 2		
01M312	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 2			01M313	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 3		
01M304	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 4			23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte		
01M313	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 3			01M311	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 1		
01C041	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 1			01C044	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 4		
01C044	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 4			01M314	Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires, niveau 4		
01K071	Embolisations intracrâniennes et médullaires pour hémorragie, niveau 1						
01C042	Craniotomies en dehors de tout traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 2						

➤ Angine de poitrine

Angine de poitrine non fatale		Angine de poitrine fatale	
05C051	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 1	04M054	Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
05C052	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 2	04M132	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 2
05K061	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1	04M133	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 3
05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2	05C023	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 3
05K063	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3	05C024	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K06T	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, très courte durée	05C033	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 3
05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1	05C034	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 4
05K102	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 2	05C042	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 2
05K103	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 3	05C043	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 3
05K10J	Actes diagnostiques par voie vasculaire, en ambulatoire	05C044	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K131	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	05C051	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 1
05M061	Angine de poitrine, niveau 1	05C052	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 2
05M062	Angine de poitrine, niveau 2	05C053	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 3
05M063	Angine de poitrine, niveau 3	05C054	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 4
05M064	Angine de poitrine, niveau 4	05C081	Autres interventions cardi thoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 1
05M06T	Angine de poitrine, très courte durée	05C083	Autres interventions cardi thoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 3
		05C084	Autres interventions cardi thoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 4
		05C104	Chirurgie majeure de revascularisation, niveau 4
		05C113	Autres interventions de chirurgie vasculaire, niveau 3
		05C184	Autres interventions sur le système circulatoire, niveau 4
		05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1
		05K052	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2
		05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3
		05K054	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 4
		05K061	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1

	05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2
	05K063	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3
	05K064	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 4
	05K06T	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, très courte durée
	05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1
	05K102	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 2
	05K103	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 3
	05K104	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 4
	05K10J	Actes diagnostiques par voie vasculaire, en ambulatoire
	05K131	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 1
	05K133	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
	05K134	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
	05K13J	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, en ambulatoire
	05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1
	05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2
	05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3
	05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4
	05M061	Angine de poitrine, niveau 1
	05M062	Angine de poitrine, niveau 2
	05M063	Angine de poitrine, niveau 3
	05M064	Angine de poitrine, niveau 4
	05M06T	Angine de poitrine, très courte durée
	05M092	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 2
	05M093	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 3
	05M094	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 4
	05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3
	05M21E	Infarctus aigu du myocarde avec décès : séjours de moins de 2 jours
	05M22E	Autres affections de la CMD 05 avec décès : séjours de moins de 2 jours
	06C044	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 4
	18M073	Septicémies, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte

➤ Infarctus du myocarde

IDM non fatal		IDM fatal	
05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1	04M133	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 3
05K052	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2	05C043	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 3
05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3	05C044	Pontages aortocoronariens avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K061	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1	05C053	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 3
05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2	05C054	Pontages aortocoronariens sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 4
05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1	05C081	Autres interventions cardiopulmonaires, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 1
05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1	05C082	Autres interventions cardiopulmonaires, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 2
05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2	05C083	Autres interventions cardiopulmonaires, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 3
05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3	05C084	Autres interventions cardiopulmonaires, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 4
05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4	05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1
05M04T	Infarctus aigu du myocarde, très courte durée	05K052	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2
05M161	Athérosclérose coronarienne, niveau 1	05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3
05M162	Athérosclérose coronarienne, niveau 2	05K054	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 4
05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3	05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2
		05K063	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3
		05K064	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 4
		05K06T	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, très courte durée
		05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1
		05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2
		05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3
		05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4
		05M161	Athérosclérose coronarienne, niveau 1
		05M162	Athérosclérose coronarienne, niveau 2
		05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3
		05M164	Athérosclérose coronarienne, niveau 4
		05M16T	Athérosclérose coronarienne, très courte durée
		05M21E	Infarctus aigu du myocarde avec décès : séjours de moins de 2 jours
		05M22E	Autres affections de la CMD 05 avec décès : séjours de moins de 2 jours
		08C474	Prothèses de hanche pour traumatismes récents, niveau 4
		23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte

➤ Infarctus du myocarde récidivant

IDM récidivant non fatal		IDM récidivant fatal	
05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1	01C064	Interventions sur le système vasculaire précérébral, niveau 4
05K052	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2	05C024	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3	05C081	Autres interventions cardiothoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 1
05K061	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1	05K051	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1
05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2	05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3
05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1	05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1
05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1	05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2
05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2	05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3
05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3	05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4
05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4	05M161	Athérosclérose coronarienne, niveau 1
05M04T	Infarctus aigu du myocarde, très courte durée	05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3
05M161	Athérosclérose coronarienne, niveau 1	05M16T	Athérosclérose coronarienne, très courte durée
05M162	Athérosclérose coronarienne, niveau 2	05M21E	Infarctus aigu du myocarde avec décès : séjours de moins de 2 jours
05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3	05M22E	Autres affections de la CMD 05 avec décès : séjours de moins de 2 jours
05M16T	Athérosclérose coronarienne, très courte durée		

➤ Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque non fatale		Insuffisance cardiaque fatale	
04M132	Athérosclérose coronarienne, niveau 1	01M303	Accidents vasculaires intracérébraux non transitoires, niveau 3
04M133	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4	04M053	Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
05C141	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3	04M054	Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
05C142	Athérosclérose coronarienne, très courte durée	04M131	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 1
05C191	Infarctus aigu du myocarde, très courte durée	04M132	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 2
05K061	Athérosclérose coronarienne, niveau 3	04M133	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 3
05K062	Athérosclérose coronarienne, niveau 2	04M134	Oedème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 4
05K101	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2	04M24E	Affections de la CMD 04 avec décès : séjours de moins de 2 jours
05K102	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1	05C024	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle et avec cathétérisme cardiaque ou coronarographie, niveau 4
05K103	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2	05C034	Chirurgie de remplacement valvulaire avec circulation extracorporelle, sans cathétérisme cardiaque, ni coronarographie, niveau 4
05M091	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 2	05C142	Poses d'un stimulateur cardiaque permanent avec infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque congestive ou état de choc, niveau 2
05M092	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 1	05C143	Poses d'un stimulateur cardiaque permanent avec infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque congestive ou état de choc, niveau 3
05M093	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3	05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3
05M094	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1	05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2
05M09T	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 1	05K063	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 3
		05K064	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 4
		05K102	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 2
		05K103	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 3
		05K104	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 4
		05K132	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 2
		05K133	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sauf endoprothèses, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
		05M041	Infarctus aigu du myocarde, niveau 1
		05M042	Infarctus aigu du myocarde, niveau 2
		05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3
		05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4

		05M084	Arythmies et troubles de la conduction cardiaque, niveau 4
		05M092	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 2
		05M093	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 3
		05M094	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, niveau 4
		05M09T	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire, très courte durée
		05M154	Hypertension artérielle, niveau 4
		05M163	Athérosclérose coronarienne, niveau 3
		05M21E	Infarctus aigu du myocarde avec décès : séjours de moins de 2 jours
		05M22E	Autres affections de la CMD 05 avec décès : séjours de moins de 2 jours
		06C043	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 3
		06C044	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 4
		08C474	Prothèses de hanche pour traumatismes récents, niveau 4
		08C493	Interventions sur la hanche et le fémur pour traumatismes récents, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
		11M063	Insuffisance rénale, sans dialyse, niveau 3
		11M064	Insuffisance rénale, sans dialyse, niveau 4
		18M073	Septicémies, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
		23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte

9.8 AUTRES RÉFÉRENCES MÉTHODOLOGIQUES UTILISÉES POUR LA CONSTRUCTION DU MODÈLE

9.8.1 Conversion OR-RR

Lorsque l'odds ratio (OR) était publié plutôt qu'un risque relatif (RR), la formule suivante (Zhang 1999) a été utilisée pour vérifier que les deux valeurs étaient proches dans le cas d'événements rares (fréquence < 5-10%) :

$$RR = \frac{OR}{(1 - P_0) + (P_0 * OR)}$$

On voit que si p_0 tend vers zéro, alors l'expression $(1 - P_0) + (P_0 * OR)$ tend vers 1, et le RR est équivalent à l'OR.

Le calculateur 'online' est disponible à l'adresse :

<http://www.childrens-mercy.org/stats/weblog2005/ConvertOddsRatio.asp>)

9.8.2 Probabilités de transition à différents horizons temporels

Formule Miller

9.8.3 Probabilités d'avoir une PAS contrôlée

Loi normale centrée réduite

$$\frac{reductionPAS - m_reduc}{\sigma_reduc} \approx Normal(0,1)$$

$$proba(PAS_initiale - 140 < \sigma_reduc \times Normal(0,1) + m_reduc)$$

$$proba\left[\frac{PAS_initiale - 140 - m_reduc}{\sigma_reduc} < Normal(0,1)\right]$$

$$proba\left[Normal(0,1) < \frac{140 - PAS_initiale + m_reduc}{\sigma_reduc}\right]$$

Lien stat : <http://mathsv.univ-lyon1.fr/cours/stats/chap4/c4p3/c4p3.html>

9.8.4 Calcul de la somme actualisée des années de vie (> 10 ans)

Les espérances de vie de différents groupes de patients avec ou sans événements sont estimées à chaque âge (par sexe) pour la population française :

- l'étude Peeters 2002 fournit l'espérance de vie de différents groupes de patients (**Healthy, avec CHD, avec IDM, avec AVC ou avec IC**), par sexe et à différents âges (50, 60, 70, 80 ans),
- à chaque âge, la **réduction relative (%) d'espérance de vie** est calculée pour chaque groupe de patients **par rapport aux « Healthy »**
- étant donné que ces réductions relatives d'EV se sont avérées comparables aux différents âges, une unique **réduction moyenne d'EV** est calculée (par groupe de patient vs « Healthy », par sexe),
- ce pourcentage de réduction moyen d'EV est ensuite appliqué aux **données françaises d'EV** en population générale, afin de disposer d'espérances de vie après chaque type d'événement du modèle (CHD, AVC, IC, à chaque âge, et par sexe)

Dans une seconde étape, on cherche à faire la somme **actualisée** des années restant à vivre en fin de modélisation, en fonction de l'état de santé final atteint par le patient. Ce calcul est fait de la façon suivante :

- l'âge en fin de modélisation est calculé (d'après l'âge au départ + horizon temporel choisis),
- en utilisant un 'offset' sous Excel, on retrouve les espérances de vie à cet âge pour chaque groupe de patient (par sexe),
- en l'absence d'actualisation, n années restant à vivre sont comptées comme $n \times 1$ année restant à vivre,
- mais l'actualisation à 4% consiste à dire que la 1^{ère} année restant à vivre ne vaut que $1/(1+0,04)^1$ soit 0,96 année, la seconde $1/(1+0,04)^2$ soit 0,92 année, etc,...
- cette somme d'années actualisée à 4% par an est donc estimée pour les patients sans événement, et les patients ayant eu un ou plusieurs événements CV pendant le modèle.